

LE FACTEUR STUART ET SON DÉFICIT CONGÉNITAL

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 27 novembre 1964

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

MARET Jean

né le 12 mars 1938 à Saint-Julien-en-Genevois (Haute-Savoie)

Imprimerie BASCÔU FRÈRES

42, rue Sala - LYON

—
1964

LE FACTEUR STUART
ET SON DÉFICIT CONGÉNITAL

LE FACTEUR STUART ET SON DÉFICIT CONGÉNITAL

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 27 novembre 1964

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

MARET Jean

né le 12 mars 1938 à Saint-Julien-en-Genevois (Haute-Savoie)

Imprimerie BASCOU FRÈRES
42, rue Sala - LYON

1964

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyens honoraires : M. J. LÉPINE, Membre de l'Institut. - M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut.
Doyen : M. J.-F. CIER. Assesseurs : MM. M. LEVRAT, L. REVOL,

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LÉPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATÉ, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET, POLLOSSON.

MM.

CIBERT Clinique urologique.
PONTIUS (détaché à Beyrouth) Physique biologique.
DECHAUME Clinique neuro-psychiatrique et d'hygiène mentale.
CHAMBON Chimie organique et toxicologie.
WERTHEIMER Clinique chirurgicale B.
P.-RAYAULT Clinique médicale B.
FROMENT Clinique et prophyl. cardio-vasc.
CROIZAT Clinique médicale C.
ENSELME Chimie biologique et médicale.
MALLET-GUY Clinique chirurgicale A.
REVOL Pharmacie galénique.
PIGEAUD Clinique obstétricale.
BOURRET Médecine du travail.
LEVRAT Clinique médicale A.
SOHIER Hygiène et action sanitaire et soc.
NETIEN Botanique et cryptogamie.
BERTRAND Clinique chirurgicale C.
BADINAND Chimie analytique pharmacut.
DREVEN Pharmacie chim. et pharmacologie
ROCHE Médecine légale et déontologie.
COUDERT Parasitologie et pathologie exot.
MOUNIER-KUHN Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie.
PAUFIQUE Clinique ophtalmologique.
THIERS Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie.
BRUN Clinique de pneumo-phthisiologie.
CREYSSEL Clinique chirurg. orthop. et traum.
DARGENT Clinique carcinologique.

PROFESSEURS

GUICHARD Anatomie pathologique.
GIRARD Paul Pathologie générale et expérim.
LATARJET Anatomie.
PEYCELON Pathologie chirurgicale.
GIRARD Marcel Clinique médicale B.
VACHON Pathologie médicale.
GALY Physio-pathol. des voies respirat.
PAPILLON Radiologie.
JEUNE Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge.
GONIN Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale.
MONNET Bactériologie.
BANSILLON Physiologie et pathol. obstétricales.
CHATONNET Physiologie B.
GUINET Paul Clinique endocrinologique.
TRILLAT Clinique de chirurgie orthopéd.
FREIDEL Charles Clinique stomatologique.
MARION J. Clin. de chirur. et d'orthop. infantiles
DORCHE Matière médicale et législation phar.
DUMONT Louis Histologie et embryologie.
PERROT Chimie.
CIER J.F. Physiologie A.
PERRIN J. Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.
MICHAUD Pierre Clinique de chirurgie cardiaque.
X.... Clinique des maladies infectieuses
X Biologie méd. et pharmacodyn.
X Clinique gynécologique.
X Thérapeutique.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

BERGER Phys. nucléaire appliq. à la méd.
BERTOYE Bactériologie.
MANSUY Neuro-chirurgie.
COLLET Chimie générale et pharmacut.
SARROUX Clinique de pédiatrie.
LACROIX Hygiène et clinique des maladies des pays chauds.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

ROMAN Parasitologie.
FEROLDI Anatomie pathologique.
MORET Robert Physique biologique.
ODDOUX Lucien Botanique et cryptogamie.
LIARAS Chimie chirurg. Propédeutique.
LEQUIRE Neuro-chirurgie.
REVOL Louis Médecine générale.
GOINARD Thérapeutique chirurgicale
CIER André Pharmacie chimiq. et pharmaco.
PONT Maurice Médecine générale

MAÎTRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS TITULAIRES

CREYSSEL Roger Chimie biologique.
THIVOLET Jean Hygiène.
PINET Electro-radiologie.
GUYOTAT Jean Neuro-psychiatrie.
DESCÔTES J. Chirurgie générale.
JOUVET Pathologie expérimentale.
PEYRIN Physique biologique.
TOMMASI Anatomie pathologique.
BUFFARD Electro-radiologie.
LÉJEUNE Médecine génér. et thérapeutique
DE MOURGUES F. Stomatologie.
NAUSSAC Maladies infectieuses
REBOUILLAT Chirurgie générale.
ROMAGNY Pédiatrie.
DELAHAYE J.P. Médecine générale.
DELEUZE R. Anesthésiologie.
GIRAUD M. Electro-rad. diagn. et thérapeut.

MICHEL Anesthésiologie.
FRANÇOIS René Pédiatrie et puériculture.
MICHOULIER Chirurgie générale.
COLOMB Daniel Dermatologie.
LAMBERT Médecine générale.
FRIES Médecine générale.
GILLY Pédiatrie.
ROBERT Médecine générale.
BOUCHET Alain Anatomie.
BETHENOD Pédiatrie
GERMAIN Immunologie - Sérologie - Hémato.
LARBRE François Pédiatrie
SOUSTELLE Chirurgie générale
VIALA Médecine générale.
VINCENT Bactériol. - Parasitologie - Virologie
KALB J.-Claude Pneumo-phthisiologie.

MAÎTRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS STAGIAIRES

FAVRE-GILLY J. Hématologie.
GIROD Histologie et embryologie.
GRAS Jean Chimie biologique.
MALLEIN René Chimie analytique.
RIFFAT Georges Hygiène.
FAUCON Biologie méd. et pharmacodynam.
FLANDROIS Physiologie.
VIALIER-RAYNARD Bactériologie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

BONAMOUR G. Ophtalmologie.
COLIN Marcel Médecine légale.
DE MOURGUES G. Chirurgie générale.
DEVIC Michel Médecine générale.
DUMONT Martial Obstétrique.
DURAND Louis Urologie.
FRANCILLON J. Chirurgie générale.
SAUBIER Eugène Chirurgie générale.
SCHOTT Bernard Neuro-psychiatrie.
ALLÈGRE G. Neuro-chirurgie.
CHASSARD J.-L. Electro-radiologie.
FAYSSE Robert Orthopédie.
GAILLARD Jean Oto-rhino-laryngologie.
GARDE A. Médecine générale.
HUGONNIER R. Ophtalmologie.
MARET Gilbert Chirurgie générale.
MORNEX René Médecine générale.
NORMAND Jean Médecine générale.
PERRIN André Médecine générale.
DUMAS P. Stomatologie.
GARMIER Obstétrique.
NOEL Gilbert Médecine générale.
SCHNEPP Orthopédie.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. Pierre CROIZAT, *Président* ; L. REVOL, J. FAVRE-GILLY, D. GERMAIN, *assesseurs*.

A CHRISTIANE

A NOS ENFANTS

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS



A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE CROIZAT

Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Lyon

Directeur de l'Institut Pasteur de Lyon

Il nous a fait un grand honneur en acceptant de présider notre Jury de thèse.

Nous le remercions de nous avoir accueilli dans son Service et de nous avoir confié ce travail.

Qu'il reçoive ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUIS REVOL

Directeur du Centre de Transfusion Sanguine de Lyon

Nous admirons autant son dynamisme,
ses qualités intellectuelles, l'étendue de
son savoir que ses qualités humaines.

Nous voudrions être toujours digne
de l'honneur qu'il nous a fait en nous
accueillant dans la grande famille du
Centre de Transfusion.

Fidèle à lui en toute circonstance,
nous voudrions ne jamais le décevoir.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. FAVRE-GILLY

Il nous a guidé à chaque instant dans un travail qui lui tient à cœur. Nous avons admiré la clarté de son esprit, l'étendue de sa science et de sa culture.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ D. GERMAIN

Biologiste des Hôpitaux

Nous le remercions d'avoir accepté d'être un de nos juges.

Nous savons tout l'intérêt qu'il porte à l'Hématologie.

Nous sommes heureux de profiter de son enseignement.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. REVOL

MONSIEUR LE DOCTEUR J. ROUSSET

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. DARGENT

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. PAPILLON

MONSIEUR LE DOCTEUR E. POMMATAU

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. BRUN

MONSIEUR LE DOCTEUR G. VIGNON, AGRÉGÉ

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BERTOYE

A MONSIEUR J.-P. THOUVEREZ

C'est à l'aide des documents qu'il a bien voulu nous confier que nous avons pu réaliser ce travail.

Sa compétence en coagulation et les conseils qu'il nous a donnés nous ont été précieux.

Qu'il soit assuré de notre fidèle attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. BELLEVILLE

Depuis plus de deux ans, nous avons le plaisir de travailler à ses côtés. Il nous a toujours permis de profiter de ses connaissances.

Nous l'assurons de notre amitié.

AUX MÉDECINS, AUX CHEFS DE SERVICE
AU PERSONNEL
DU CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE DE LYON

AU PERSONNEL DU LABORATOIRE DE COAGULATION
DE L'INSTITUT PASTEUR DE LYON

dont l'aide nous fut précieuse.

INTRODUCTION

On sait, depuis Alexander SCHMIDT (1895), que la coagulation du sang est un phénomène surtout plasmatique, résultant de la transformation du fibrinogène en fibrine, sous l'influence d'une thrombine qui, active dans le sérum, existe dans le plasma sous une forme inactive : la prothrombine.

Cette transformation de la prothrombine nécessite la présence d'ions calcium (ARTHUS et PAGÈS, HAMMARSTEN) et s'effectue sous l'influence de certaines substances qu'HOWELL appela, en 1935, *thromboplastines*. Ces thromboplastines sont des lipoprotéines dont la partie lipidique est un phospholipide. Longtemps, n'ont été connues que des thromboplastines extrinsèques trouvées dans certains extraits tissulaires (poumons, placenta, cerveau) jusqu'au jour où a été découverte une thromboplastine intrinsèque se formant dans le sang.

En 1936, QUICK montre que le temps de coagulation d'un plasma citraté ou oxalaté, en présence d'un excès de *thromboplastine extrinsèque cérébrale* et d'ions-calcium, est proportionnel au taux de prothrombine du plasma testé.

D'autres thromboplastines extrinsèques sont aussi utilisées et, en 1940, FULLERTON, reprenant les travaux de BRASIL et VILLARD, de MACFARLANE et BARNETT sur l'action coagulante des venins de serpent, propose de remplacer l'extrait cérébral par le venin de *Vipera-Russelli*, commercialisé sous le nom de *Stypven*. Quelques mois plus tard, HOBSON et WITTS obtiennent un réactif plus fidèle en ajoutant au *Stypven* une solution de lécithine.

Dans l'esprit de leurs auteurs, ces techniques n'étudieraient qu'un seul facteur : la prothrombine. Tous les allongements

du temps de Quick ou du temps de Stypven-lécithine les amènent à décrire des *hypoprothrombinémies acquises* d'origines diverses : carence en vitamine K (Dam), atteinte hépatique (ictère prolongé, cirrhose) ; c'est ensuite la découverte de l'action des dicoumarines sur le taux de prothrombine par LINK et ses élèves.

Il faut attendre 1941 pour voir RHOADS et FITZ HUGH publier un cas de diathèse hémorragique par *hypoprothrombinémie congénitale* chez un garçon saignant depuis l'enfance. Un deuxième cas est publié par QUICK en 1942, puis un troisième en 1943 par GIORDANO. L'observation de GIORDANO est très intéressante, car le père, la mère, le frère et la sœur du malade présentent également un allongement du temps de prothrombine.

La même année, QUICK observe que le temps de prothrombine d'un plasma oxalaté s'allonge avec la conservation ; cet allongement est corrigé par une petite quantité de plasma normal et QUICK en déduit que le plasma normal contient un *facteur labile* nécessaire à la conversion rapide de la prothrombine en thrombine, en présence d'extraits tissulaires. Ce nouveau facteur, absent du plasma vieilli, est également décrit sous le nom d'*accelerator globulin* par SEEGER, de *proaccélérine* ou *facteur V* par OWREN qui en publie un cas de *déficit congénital*.

En 1947, OWREN montre qu'il existe dans le sérum un facteur accélérant la conversion de la prothrombine en thrombine et l'appelle *cofacteur V*, puis, avec BJERKELUND, il l'isole à l'aide d'une filtration sur amiante. En 1951, il appelle ce facteur *proconvertine* et précise qu'il a un rôle primordial dans l'activation de la prothrombine. aucune trace de thrombine ne pouvant être formée en son absence, la proaccélérine entrant en jeu dans une seconde réaction.

En 1948, MAC MILLAN, d'une part, OWEN et BOLLMAN, d'autre part, étudient les effets du dicoumarol sur les facteurs de la coagulation ; à côté de l'abaissement du taux de prothrombine, ils décrivent celui d'un facteur sérique. De leur côté, en 1949, DE VRIES, ALEXANDER et GOLDSTEIN décrivent

le *SPCA* (sérum prothrombin conversion accelerator), facteur sérique capable de transformer la prothrombine en thrombine, différent du facteur labile. Un an plus tard, ALEXANDER, GOLDSTEIN et LANDWHER observent un cas de déficit congénital en *SPCA*.

En 1951, KOLLER, comparant ses travaux personnels et ceux d'OWREN, montre que le taux de prothrombine vrai s'abaisse nettement dans le sérum après la coagulation, alors qu'il persiste dans ce même sérum un facteur plasmatique accélérant la transformation de la prothrombine en thrombine. Il l'appelle *facteur VII* : KOLLER conclut que le *SPCA*, la *proconvertine* et le *facteur VII* sont un seul et même facteur, probablement identique à celui décrit par OWEN et BOLLMAN.

En 1952, OWREN observe son premier cas d'*hypoconvertinémie congénitale*. A partir de cette date, de nombreuses observations de déficits congénitaux sont publiées sous le nom de *déficit en SPCA*, en *facteur VII* ou en *proconvertine*. En 1952, l'observation de VAN BELLE ; en 1953, celles de LEWIS, de JURGENS, de BEAUMONT et Jean BERNARD ; en 1954, celle de BRINKHOUS ; en 1955, celles de CHEVALLIER, de HICKS, de BELL et ALTON, de QUICK, de LONG, de STEFANOVIC, de SOULIER, de HULE, de LOPEZ-BOTET et VILAR ; en 1956, observations de SCHULTZE, de GREIG, de BIGGS, de SERAFINI et PERICOLI, de STEIN et ABRAHAMS, de NEWCOMB. Toutes ces observations ne sont pas superposables : dans certains cas, le temps de coagulation et la consommation de prothrombine sont normaux, alors que dans d'autres cas ils sont perturbés.

Jusqu'en 1953, l'étude de la formation de la *thromboplastine endogène ou intrinsèque* consiste uniquement dans la mesure de la consommation de la prothrombine dans le sérum ; c'est alors que les travaux de BIGGS et DOUGLAS leur permettent de décrire leur test de génération de la thromboplastine. L'application de ce test se révèle très vite fructueuse : différenciation des *facteurs antihémophiliques A et B*, découverte du *facteur antihémophilique C* (1954), puis du *facteur Hageman* (1955).

En 1954, KOLLER et ses collaborateurs montrent que la

courbe du test sérique de génération de la thromboplastine chez un malade traité au dicoumarol a le même aspect que celle d'un hémophile B, alors qu'un mélange à volume égal de ces deux sérums donne un test normal. Après avoir prouvé que ce phénomène n'est pas dû à la proconvertine (facteur VII), ils concluent à l'existence d'un nouveau facteur de la coagulation, dont le taux serait abaissé par les antivitamines K et qui serait également abaissé dans le sérum des malades porteurs d'une cirrhose du foie ou d'une hépatite épidémique. Ce facteur, présent dans le sérum normal, comme dans celui d'un hémophile B, et dont les propriétés physiques et chimiques sont différentes de celles de la prothrombine, de la proconvertine ou facteur VII et du facteur antihémophilique B, a été appelé *facteur X* par KOLLER.

En 1955, HICKS observe que la thromboplastine sanguine obtenue chez un malade atteint de déficit congénital en proconvertine (facteur VII) coagule normalement un plasma témoin et le propre plasma du malade. Il conclut que le facteur VII n'est pas nécessaire à la formation de la thromboplastine endogène ou à l'activation de la prothrombine par cette thromboplastine, ce que confirmeront, un an plus tard, BERGSAGEL et HOUIGIE.

En 1956, ACKROYD réexamine un malade de JENKINS atteint de « déficit en facteur VII » et constate que seul son temps de Quick est allongé, alors que son temps de coagulation est normal, de même que sa consommation de prothrombine et son test de génération de la thromboplastine. Il en conclut qu'un déficit en facteur VII ne perturbe que la coagulation extrinsèque et n'a aucun retentissement sur la coagulation intrinsèque et il suppose que les observations de la littérature où l'allongement congénital du temps de Quick s'accompagne d'un trouble de la coagulation intrinsèque doivent relever de l'absence d'un facteur différent du facteur VII.

La même année, TELFER, DENSON et WRIGHT publient l'observation d'une malade qui présente, depuis l'enfance, un syndrome hémorragique. Biologiquement, elle a un allon-

gement du temps de Quick et un trouble du test sérique de génération de la thromboplastine, corrigé par le sérum d'un hémophile B. Devant l'association de ces troubles, ils concluent à un déficit en un nouveau facteur qu'ils appellent *facteur Prower*, du nom de la malade.

A la même époque, HOUGIE, BARROW et GRAHAM, examinent à nouveau le malade dont le cas avait été publié par LEWIS, FRESH et FERGUSON en 1953, sous le nom d'hypoconvertinémie congénitale. Ils trouvent un allongement du temps de Quick avec un trouble du test sérique de génération de la thromboplastine. En pratiquant sur le plasma du malade un temps de Stypven, ils le trouvent allongé mais, ce temps mesuré sur le plasma de plusieurs malades étiquetés hypoconvertinémies congénitales est tantôt normal, tantôt allongé. Ils concluent alors que sous les vocables de proconvertine, de S.P.C.A., de facteur VII on a probablement confondu deux facteurs : l'un dont les variations ne modifient pas le temps de Stypven et qui serait la proconvertine, l'autre, nouveau facteur, dont l'abaissement allonge le temps de Stypven, et qu'ils appellent du nom du malade, *facteur Stuart*. Seul, ce facteur Stuart serait nécessaire à la formation de la thromboplastine endogène et est abaissé lors des traitements par les antivitamines K. Ils montrent ensuite que les dosages de proconvertine exécutés à l'aide de plasmas filtrés sur amiante ne sont pas spécifiques et sont sensibles aux variations des taux de proconvertine et du facteur Stuart.

Quelques mois plus tard, Miss BIGGS montre l'identité des deux déficits : celui de Miss Prower et celui de M. Stuart et propose d'appeler ce nouveau facteur, le *facteur Stuart-Prower*.

A partir de cette date, certains cas antérieurement publiés sous le nom d'hypoconvertinémie congénitale, de déficit en facteur VII, de déficit en S.P.C.A. sont republiés, sous le nom de déficit en facteur Stuart : observations de SCHULTZE (1956), reprise un an après par le même auteur, de VAN BELLE (1952) reprise par ROOS (1958), de HAGEN et WATSON (1948), reprise par GONYEA et KRIVIT (1958), de BEAUMONT et Jean

BERNARD (1953), reprise par CAEN (1958), de CHEVALLIER et Jean BERNARD (1955) reprises par les mêmes auteurs en 1959.

En 1959, au *Symposium* de Montreux, KOLLER reconnaît l'identité de son facteur X et du facteur Stuart-Prower.

A partir de 1957, paraissent de nouvelles observations étiquetées « diathèse Stuart » : observations de BACHMANN (1957), de HÖRDER (1958), de BRODY et FINCH, de BAKER (1960), de MATOUSCHEK, de KADERAS, de KERLAU et IZARN, de RABINER et KRETCHMER (1961), de FAYOS, de TUMAY en 1962.

D'autres observations moins complètes sont publiées également. Elles sont probablement à rattacher à la même diathèse : observations de BARNETT, de SOARÈS et PAREIRA en 1957, de QUICK et HUSSEY en 1958, de WALKER en 1960, de PEREZ-FERNANDEZ en 1962, de BOUNAMEAUX en 1963.

C'est à propos d'une observation encore inédite de MM. CROIZAT, REVOL, FAVRE-GILLY, THOUVEREZ et BELLEVILLE que nous avons repris les cas de la littérature.

CHAPITRE PREMIER

PROPRIÉTÉS DU FACTEUR STUART

Nous étudierons ici les caractères physico-chimiques du facteur Stuart, puis nous essayerons de préciser son rôle dans la coagulation du sang.

I. — PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DU FACTEUR STUART

Les principales propriétés examinées ont été la stabilité et l'adsorption ; nous avons expérimenté une nouvelle technique d'isolement du facteur Stuart par gel-filtration.

A. STABILITÉ.

Il est relativement stable.

- 1° *A la chaleur* : à 65°, il est totalement détruit en 2' 30".
à 56°, il est rapidement détruit : 22 % se retrouvent après 3' et 1 % après 30' (Hougie).
à 50°, il est partiellement détruit : il reste 55 % au bout de 30' et 20 % au bout de 1 heure (Bachmann).
à 37°, on retrouve 25 % du taux initial après huit jours.

2° *A la température ambiante* : le taux de facteur Stuart d'un plasma, d'un sérum ou d'un éluat ne varie pas pendant plusieurs jours : au bout de trois jours, la quantité est toujours la même. Après une semaine, on note une perte de 40 %. Sous forme lyophilisée, un plasma ou un sérum conservent le même taux pendant plusieurs années.

3° *Au froid*: à — 4°, il subsiste au bout d'une semaine 100 % du taux de départ (HOUGIE) et 60 % après un mois (DUCKERT).
à — 20°, le taux ne varie pas pendant plusieurs années.

4° *Aux variations de pH*: le facteur Stuart est stable pour des pH compris entre 6 et 9 et se trouve très rapidement détruit au-dessus de pH 9 et au-dessous de pH 6 (HOUGIE).

B. ADSORPTION.

Il est adsorbé par la plupart des adsorbants usuels.

1° *Par le sulfate de baryum*: on opère à raison de 100 mg de sulfate de baryum pour 1 ml de plasma oxalaté. On agite dix minutes à la température du laboratoire, puis on centrifuge dix minutes à 3 000 tr/mn. On obtient alors un plasma privé de facteur Stuart, de proconvertine, de prothrombine et de facteur antihémophilique B. Une élution peut alors être obtenue à l'aide d'une solution de citrate de soude à 0,18 M.

2° *Par l'hydroxyde d'aluminium*, préparé selon BERTHO et GRASSMANN, ou trouvé dans le commerce (Berhingwerke). 0,4 ml d'hydroxyde d'aluminium et 10 ml de plasma sont mélangés à la température du laboratoire; après centrifugation cinq minutes à 3 000 tr/mn, on recueille le plasma surnageant. Ce plasma est privé des mêmes facteurs que le plasma sulfaté. Le facteur Stuart peut alors être élué au moyen d'un tampon phosphaté.

3° *Par le phosphate tricalcique*. Après évaporation d'une solution de 1 ml de phosphate tricalcique à 0,008 M, on ajoute à la poudre obtenue 1 ml de plasma oxalaté. On agite dix minutes à la température du laboratoire, puis on centrifuge cinq minutes à 3 000 tr/mn et on recueille le surnageant. On obtient l'adsorption des mêmes facteurs que précédemment: prothrombine, proconvertine, facteur Stuart et facteur antihémophilique B.

4° *Par les filtres d'amiante*, on utilise en général deux filtres à 20 % d'amiante superposés, ou bien successivement, un filtre à 20 % et un filtre à 30 %. Le plasma est filtré lente-

ment à l'aide d'une aspiration par le vide. On obtient un plasma privé de facteur Stuart, de proconvertine, de facteur antihémophilique B et de 70 % de sa prothrombine. Les cent premiers millilitres ne sont pas utilisables et, à partir d'une certaine quantité filtrée, le facteur Stuart paraît à nouveau dans le filtrat.

5° *Par la bentonite*, elle a été proposée comme adsorbant des facteurs de coagulation par SOULIER en 1959. On utilise la bentonite Prolabo : on ajoute à 10 ml de plasma citraté 200 mg de bentonite. L'ensemble est agité manuellement à la température du laboratoire pendant dix minutes. On recueille le plasma surnageant après centrifugation dix minutes à 3 000 tr mn. Dans ces conditions, on obtient un plasma dépourvu de fibrinogène, de proaccélérine, de proconvertine, de facteur Stuart et des facteurs antihémophiliques A, B et C. Ce plasma ne contient plus que le facteur Hageman et 50 % de sa prothrombine.

PRÉCIPITATION.

Il peut être précipité :

1° *Par l'alcool* : on le retrouve dans la fraction III, n° 2 de COHN.

2° *En milieu acide* : il est précipité entre pH 5 et pH 4 et redissout à des pH inférieurs.

MIGRATION ÉLECTROPHORÉTIQUE.

Il migre avec les alpha I globulines. Pour RABINER, il existerait deux fractions dans le facteur Stuart : une fraction migrant avec les alpha-globulines, une deuxième fraction se retrouvant avec les bêta-globulines.

ISOLEMENT DU FACTEUR STUART.

Il est extrêmement difficile car le facteur Stuart est pratiquement toujours accompagné de la proconvertine. On peut cependant l'isoler :

- par élution de fractions obtenues par électrophorèse en gel d'amidon ;

- par fractionnement à l'aide de la DEAE cellulose (HOUGIE). Isolé, il ne contient pas de tyrosine (PECHET, ALEXANDER).

Dans un but thérapeutique, le Centre National de Transfusion sanguine a préparé deux fractions : le C.S.B. et le P.P.S.B., la première apportant proconvertine, facteur Stuart et facteur antihémophilique B, la seconde contenant en plus la prothrombine.

Pour les obtenir, on part d'un grand volume de sérum ou de plasma (50 à 90 litres) ; on pratique alors une adsorption par le phosphate tricalcique, puis une élution par une solution de citrate de soude. On procède ensuite à une précipitation des facteurs actifs par l'éthanol ; après remise en solution et filtration, la fraction obtenue est lyophilisée. Pour la fraction C.S.B., il faut, au préalable « déprothrombiner » le sérum.

Nous avons essayé avec RICHARD d'isoler le facteur Stuart après gel-filtration.

Après gel-filtration sur Sephadex G 200 et élution fractionnée, les protéines d'un plasma humain normal se répartissent en trois pics, selon leur poids moléculaire. Nous avons recherché où se situait sur ce protéinogramme le facteur Stuart et quelques autres facteurs de coagulation.

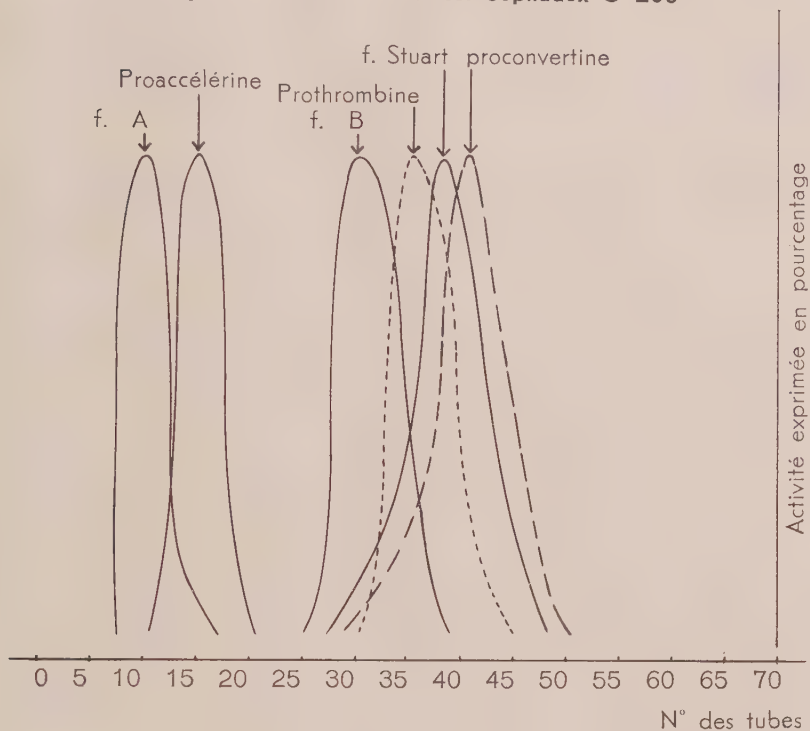
Techniques de filtration et de recherche des facteurs :

La séparation est réalisée sur gel-filtration, sur Sephadex G 200 (établissements Pharmacia, Upsala, Suède) : on dépose 5 ml de plasma humain normal sur une colonne de 2,5 cm de diamètre et 65 cm de hauteur, réfrigérée à $+ 2^{\circ}$. Le plasma adsorbé est ensuite élué selon la technique de FLODIN et KILLANDER avec un débit de 10 à 15 ml par heure, à l'aide d'un tampon trihydroxyméthylaminométhane (Tris) 0,1 M à pH 8,2 et contenant du chlorure de sodium à 0,2 M. Les fractions de 5 à 6 ml sont analysées à 2547 Å° , au moyen d'un Uvicord enregistreur LKB.

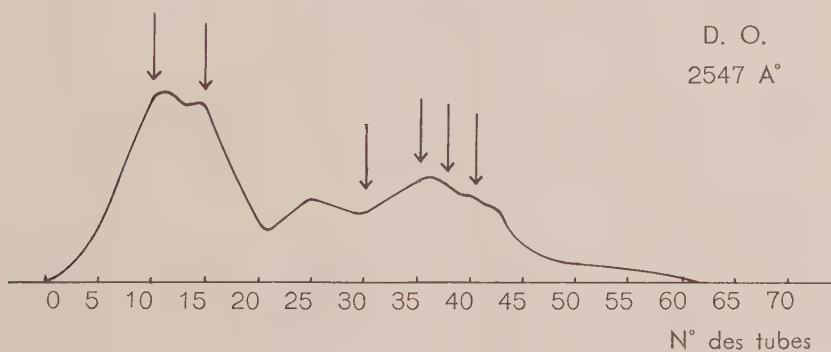
Dans chaque tube obtenu, nous avons étudié la teneur en facteurs de coagulation :

- La prothrombine, la proaccéléline et la proconvertine sont recherchées par dosages différentiels ;
- Le facteur Stuart est recherché à l'aide de la technique utilisant la bentonite et décrite plus loin ;

Repérage de l'activité du facteur Stuart au cours de la gel filtration
d'un plasma humain normal sur Sephadex G 200



Situation du maximum d'activité des facteurs de coagulation étudiés



Enregistrement à 2547 Å° des protéines éluées
après passage sur Sephadex G. 200

Figure 1

- Les facteurs antihémophiliques A et B sont d'abord repérés par l'étude des corrections du temps de Howell, de plasmas d'hémophiles A et B graves. Le facteur antihémophilique A est ensuite dosé selon une technique dérivée de celle de Pool et ROBINSON.

Résultats. — Ils sont exprimés sur les graphiques de la figure 5. Tous deux ont en abscisse le numéro d'ordre des tubes ayant recueilli l'éluat. Le graphique du bas est l'expression du protéinogramme global avec ses trois pics caractéristiques obtenus après passage sur la colonne. Le graphique du haut situe les différents facteurs selon leur degré d'activité :

- le facteur antihémophilique A et la proaccéléline se retrouvent dans le premier pic ;
- le facteur Stuart passe dans le troisième pic où l'on trouve : le facteur antihémophilique B et la prothrombine, puis le facteur Stuart précédant la proconvertine.

En conclusion, le gel-filtration de plasma humain normal sur Sephadex G 200 ne nous a pas permis d'obtenir isolément le facteur Stuart. Elle nous confirme que la prothrombine, le facteur Stuart et la proconvertine ont un poids moléculaire voisin. Le poids moléculaire du facteur Stuart serait de l'ordre de 50 000, d'après notre expérience de gel-filtration (1).

II. — ROLE DU FACTEUR STUART DANS LA COAGULATION

Depuis 1957, ce sujet a été l'objet de nombreux travaux : HOGUE, BIGGS, MACFARLANE, ALEXANDER, ESNOUR et WILLIAMS, JOHNSTON. Ils ont abouti le plus souvent à des résultats concordants.

Il nous faut considérer son rôle dans la formation de la thromboplastine endogène, dans l'activation de la thromboplastine extrinsèque, tissulaire et dans l'activation du venin de *Vipera-Russelli* (Stypven).

(1) Nous remercions le Docteur G. RICHARD, Attaché de Recherches au C.N.R.S., avec lequel nous avons effectué ce travail.

A) LA FORMATION DE LA THROMBOPLASTINE ENDOGÈNE OU INTRINSÈQUE :

Elle résulte d'une série de réactions que des travaux récents ont précisées.

Pour BERGSAGEL et HOGGIE (fig. 1), la réaction *incipiens* est le contact qui activerait les plaquettes et le facteur Hageman. Le facteur Hageman activé, activerait à son tour le facteur antihémophilique C qui, à son tour, activerait le facteur antihémophilique B.

Une seconde réaction serait celle du calcium, avec le facteur antihémophilique B activé ; il formerait un complexe indispensable à la réaction suivante.

Dans une troisième réaction interviendraient le facteur antihémophilique A, le facteur Stuart et le complexe facteur B-calcium. Le produit formé est appelé produit intermédiaire n° 1.

La quatrième réaction serait celle des plaquettes avec ce produit intermédiaire n° 1. Elle aboutirait au produit intermédiaire n° 2, dont l'activité serait voisine de celle de la thromboplastine tissulaire.

Une cinquième réaction serait l'activation d'un produit intermédiaire n° 2 par la proaccéléline. Elle aboutirait à la thromboplastine intrinsèque, complète.

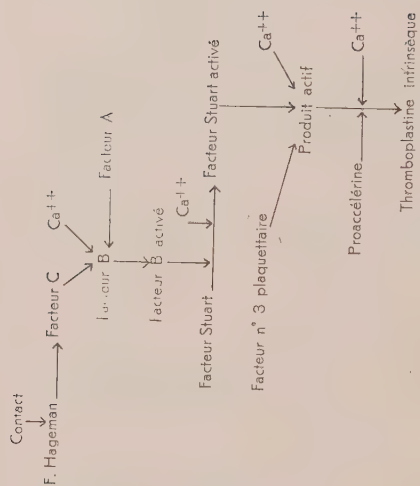
Pour Miss BIGGS (fig. 2), la première réaction serait également le contact avec le verre qui activerait les plaquettes, d'une part, et le facteur d'Hageman d'autre part.

Le facteur Hageman, activé, activerait à son tour le facteur antihémophilique C.

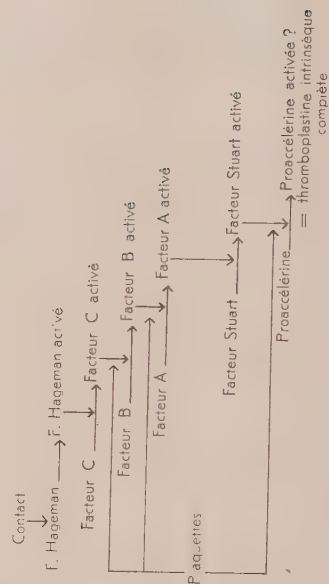
Le facteur antihémophilique C activé, le facteur antihémolitique A et le calcium, activeraient le facteur antihémophilique B. Au cours de cette réaction, le facteur antihémophilique A serait consommé.

Le facteur B activé et le calcium, transformeraient ensuite le facteur Stuart en facteur Stuart activé.

Le facteur 3 plaquettaire libéré par le contact formerait, avec le facteur Stuart activé et le calcium un produit actif

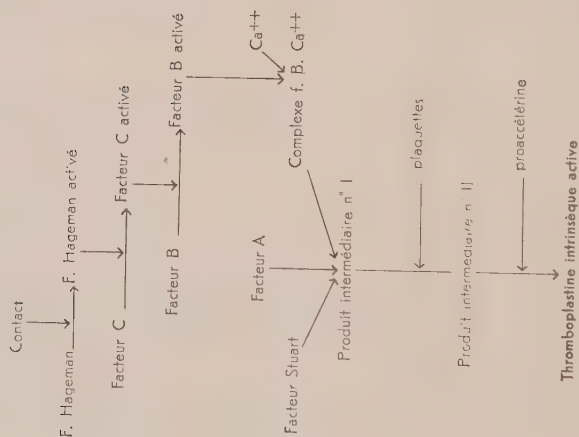


Formation de la thromboplastine intrinsèque (Biggs 1962)



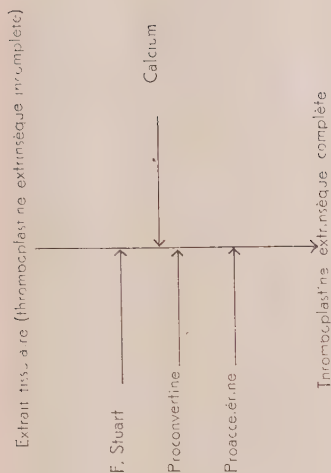
Formation de la thromboplastine intrinsèque (Macfarlane 1964)

Figure 3

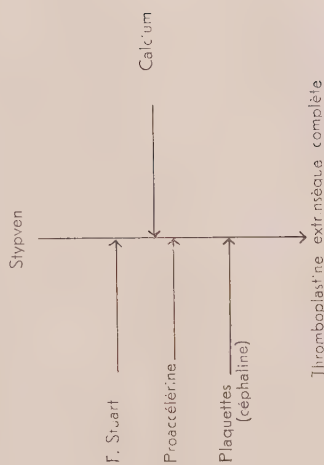


Formation de la thromboplastine intrinsèque (Bergsgal et Haugja)

Figure 2

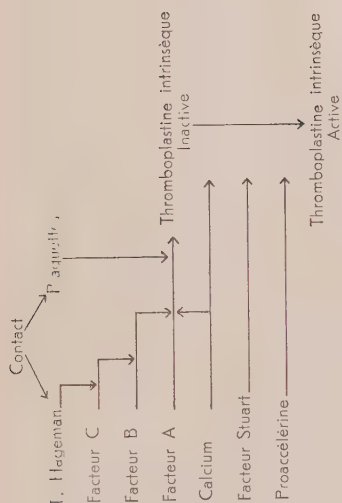


Formation de la thromboplastine extrinsèque dans le cadre du temps de Quick

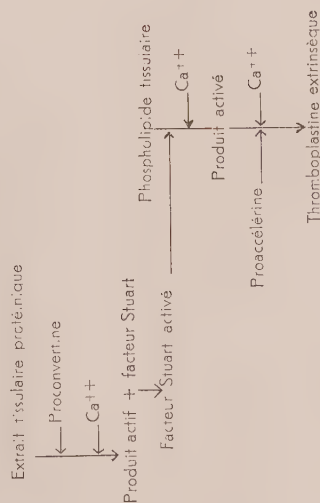


Formation de la thromboplastine extrinsèque dans le cadre du temps de Stypven

Figure 5



Formation de la thromboplastine intrinsèque (Favre-Gilly, Tholverez, Belleville)



Formation de la thromboplastine extrinsèque (Biggs 1962)

Figure 4

capable de transformer lentement la prothrombine en thrombine.

Le facteur actif obtenu serait transformé en thromboplastine intrinsèque par la proaccélérine en présence de calcium ionisé.

Récemment, MACFARLANE (fig. 2), a publié une théorie selon laquelle la coagulation intrinsèque consisterait en une « cascade de réactions enzymatiques », chaque facteur activé activant le facteur suivant. C'est ainsi que le contact activerait le facteur Hageman qui alors, transformerait le facteur antihémophilique C en un facteur activé ; le facteur antihémophilique C activé, agissant sur le facteur antihémophilique B, permettrait l'activation du facteur antihémophilique A en présence de phospholipides plaquettaires. Le complexe formé activerait le facteur Stuart, lequel activerait à son tour la proaccélérine ainsi libérée en présence d'un autre phospholipide plaquettaire. C'est l'accélérine ainsi libérée qui transformerait la prothrombine en thrombine. Dans ces réactions, les plaquettes interviendraient à différents stades.

Dans la thromboplastinoformation intrinsèque, la proconvertine n'intervient pas.

Notre conception est très voisine de celle de Miss BIGGS et de MACFARLANE, dans laquelle le facteur Stuart n'interviendrait qu'à un stade tardif, soit pour être activé par les produits intermédiaires précédents, soit pour les activer. Cette conception diffère de celle de BERGSAGEL et HOGGIE qui font intervenir le facteur Stuart à un stade plus précoce. Nous adoptons plutôt le point de vue de BIGGS et MACFARLANE, car les courbes de génération de la thromboplastine, que nous avons obtenues dans le déficit en facteur Stuart, sont plus en faveur d'une intervention tardive de ce facteur. Nous proposons donc le schéma suivant (fig. 3) :

1^o Phase de préparation dans laquelle interviennent le contact, le facteur Hageman et le facteur antihémophilique C. Elle aboutit au facteur C activé. Elle est suivie d'une

2^o Phase de formation : le facteur C activé, les plaquettes qui ont été activées par le contact, les facteurs antihémophi-

liques A et B forment en présence de calcium une thromboplastine intrinsèque, incomplète, inactive. C'est ensuite la

3^o Phase d'activation : le facteur Stuart et la proaccélérine transforment la thromboplastine intrinsèque incomplète en une thromboplastine intrinsèque complète, active.

B) L'ACTIVATION DE LA THROMBOPLASTINE EXTRINSÈQUE.

Elle est l'aboutissement de réactions moins nombreuses.

Bien que très différentes les uns des autres, les extraits tissulaires ont une analogie de structure : ils sont formés d'une partie lipidique et d'une partie protidique ; ils ont également un processus d'activation qui leur est commun.

Une thromboplastine tissulaire est activée par le facteur Stuart et la proconvertine ; l'aboutissant de cette réaction a une activité semblable à celle du produit intermédiaire n^o 2 de HOUGIE. Sous l'action de la proaccélérine, ce produit se transformerait alors en thromboplastine extrinsèque.

Le mécanisme des différentes réactions a été bien étudié par BIGGS, MACFARLANE et par HOUGIE (fig. 3).

La partie protidique de l'extrait tissulaire, la proconvertine et le calcium formeraient un premier produit actif qui activerait à son tour le facteur Stuart.

Le facteur Stuart activé, la partie phospholipidique de l'extrait tissulaire et le calcium formeraient un deuxième produit actif. Le deuxième produit actif et la proaccélérine, en présence de calcium ionisé, formerait la thromboplastine extrinsèque tissulaire.

A l'aide de cette thromboplastine tissulaire, le processus est donc beaucoup plus simple ; les facteurs antihémophiliques et les plaquettes n'interviennent pas ; le temps de Quick ne dépend donc que du taux de prothrombine et des facteurs d'activation de la thromboplastine extrinsèque : proaccélérine, proconvertine et facteur Stuart.

C) L'ACTIVATION DU VENIN DE *Vipera-Russelli* : (Stypven)
(fig. 4) :

Elle est peu différente de celle des autres thromboplastines extrinsèques, en particulier de celle de l'extrait cérébral de Quick. Cette thromboplastine incomplète n'a pas besoin, pour son activation, des facteurs antihémophiliques A, B et C, ni du facteur Hageman ; par contre, il lui faut la présence des plaquettes qui doivent être normales qualitativement et quantitativement (facteur 3 plaquettaire). Les réactions auraient lieu de la manière suivante : le venin et le facteur Stuart formeraient un produit activé qui serait transformé par la proaccélérine et le phospholipide plaquettaire en présence de calcium ionisé. On aboutit à une thromboplastine extrinsèque, complète (HOUGIE). Dans la chaîne de ces réactions, la proconvertine n'intervient pas.

Si l'on ajoute de la céphaline au Stypven, on supprime le rôle des plaquettes pour obtenir après activation par le facteur Stuart et la proaccélérine, en présence d'ions calcium, une thromboplastine extrinsèque complète.

EN CONCLUSION :

1^o Dans la formation de la thromboplastine intrinsèque, le facteur Stuart n'intervient jamais au stade initial. Il intervient au milieu (BERGSAGEL), ou presque, à la fin des réactions (BIGGS, *Ecole lyonnaise*).

Dans l'activation de la thromboplastine extrinsèque tissulaire, ou du venin de *Vipera Russelli*, le facteur Stuart interviendrait avant la proaccélérine et les plaquettes.

2^o Au cours de la thromboplastinoformation (extrinsèque et intrinsèque), le facteur Stuart agit à la fois sur la vitesse et sur la quantité de thromboplastine formée. Il semblerait influencer plus la quantité de thromboplastine formée que la vitesse de formation (HOUGIE, FISCH et DUCKERT).

Nous pensons que le facteur Stuart n'interviendrait ni sur la vitesse de formation de la thromboplastine, ni sur la quantité

de thromboplastine initialement formée, mais sur le maintien de son activité ou sur son renouvellement, augmentant la quantité totale de thromboplastine formée (voir page 119).

3^o Pour la plupart des auteurs (HOGUE, JOHNSTON), dans l'ensemble de ces réactions, le taux de facteur Stuart reste constant ; par contre, pour KOLLER, il serait consommé au cours de la formation de la thromboplastine extrinsèque, mais non consommé au cours de la formation de la thromboplastine intrinsèque.

4^o Il est admis par tous les auteurs que le facteur Stuart est synthétisé par la cellule hépatique sous l'action de la vitamine K ; il passe ensuite dans le sang. On ne sait pas où il est détruit, mais on sait que sa demi-vie est de vingt-quatre à quarante-huit heures.

CHAPITRE II

LES DOSAGES DU FACTEUR STUART

Nous donnerons tout d'abord les différentes techniques proposées, puis nous en ferons une étude critique générale. Dans une troisième partie, nous comparerons les deux méthodes qui nous ont paru les plus intéressantes.

I. — LES MÉTHODES DE DOSAGE

Elles étudient la correction des troubles biologiques d'un milieu dépourvu de facteur Stuart. Elles varient selon le milieu utilisé qui peut être naturellement ou artificiellement dépourvu de facteur Stuart et, selon la technique de mesure, qui peut être celle du temps de Quick, celle du temps de Stypven-Céphaline ou celle du test de génération de la thromboplastine.

1. TECHNIQUES UTILISANT UN MILIEU NATURELLEMENT DÉPOURVU DE FACTEUR STUART.

Elles ont été décrites par HOGGIE (*Proc. Soc. Biol. and Med.*, 1956, **93**, 570-73) - (*The Journ. Clin. Invest.*, 1957, **36**, 485-496). Il a proposé d'utiliser le plasma ou le sérum d'un malade dépourvu de facteur Stuart. Dans la première technique, la mesure est celle du temps de Quick ; elle se rapporte donc au plasma. Dans la seconde, on pratique le test de génération de la thromboplastine : cette méthode se rapporte donc au sérum.

Dosage dans le plasma, dérivé du temps de Quick.

Principe. On mesure le temps de Quick du plasma à tester, dilué dans le plasma d'un malade Stuart, considéré comme dépourvu de ce

facteur. On compare ce temps aux temps trouvés pour diverses dilutions d'un plasma témoin dans le même plasma Stuart.

Réactifs.

1° Le plasma à tester et le plasma témoin sont des plasmas citratés obtenus par centrifugation 10 minutes à 3 000 r.p.m.

2° Le plasma Stuart utilisé pour la dilution est préparé de la même manière.

3° La thromboplastine utilisée est préparée selon QUICK. On l'emploie diluée et on garde la dilution la plus grande qui donne le temps de Quick le plus court (11 à 13 secondes).

4° La solution calcique est une solution Cl_2Ca M/40.

Réactions. On commence par diluer le plasma à tester dans le plasma Stuart.

On ajoute successivement dans un petit tube au bain-marie à 37° :

- 0,1 ml de plasma à tester dilué au $\frac{1}{2}$ dans le plasma Stuart ;
- 0,1 ml de thromboplastine ;
- 0,1 ml de Cl_2Ca M/40.

On fait partir un chronomètre et on note le temps de coagulation.

On opère de même avec différentes dilutions.

Lecture et interprétation des résultats. On compare les temps obtenus à ceux de différentes dilutions de plasma témoin.

Dosage dans le sérum, dérivé du test de génération de la thromboplastine.

Principe. On pratique le test de génération de la thromboplastine du sérum à tester dilué dans le sérum d'un malade Stuart et on compare les temps trouvés à ceux des tests sériques obtenus avec différentes dilutions d'un sérum témoin dans le même sérum Stuart.

Réactifs. Ils sont préparés selon la technique de BIGGS et DOUGLAS (*The Journ. of Clin. Path.*, 1953, 6, 23).

1° Le plasma aluminé témoin est employé dilué au $\frac{1}{5}$ en eau physiologique.

2° Le sérum à tester et le sérum témoin sont recueillis après centrifugation d'un tube contenant des billes de verre et laissé deux heures à l'étuve à 37°.

3° Le sérum Stuart est préparé de la même manière.

4° La suspension plaquettaire est faite avec des plaquettes déposées après double centrifugation au fond d'un tube siliconé : ce culot plaquettaire est lavé deux fois en eau physiologique. Il est remis en suspension dans le même milieu, le volume final étant égal au $\frac{1}{3}$ de celui du plasma initial. Cette suspension ne peut être congelée et

doit être utilisée dans les 24 heures. Elle peut être remplacée par de la céphaline.

5° Le substrat est le plasma siliconé citraté témoin.

6° La solution calcique est une solution de Cl_2Ca M/40.

Réaction. On commence par mélanger les sérums dans les proportions choisies, puis on dilue chaque mélange au 1/10 en eau physiologique.

On dispose au bain-marie à 37° une série de sept à huit petits tubes contenant chacun 0,1 ml de substrat.

On dispose également au bain-marie deux tubes destinés à recevoir l'un la solution calcique et l'autre le mélange thromboplastinoformateur constitué en ajoutant dans l'ordre suivant :

- 0,3 ml de plasma aluminé dilué au 1/5 ;
- 0,3 ml de suspension plaquettaire ;
- 0,3 ml de mélange de sérums dilué au 1/10 ;
- 0,3 ml de Cl_2Ca M/40.

De minute en minute, on prélève 0,1 ml du mélange incubateur que l'on ajoute à 0,1 ml de substrat contenu dans un petit tube ; on recalcifie à l'aide de 0,1 ml de la solution calcique. On note les temps de coagulation en secondes.

On opère de même avec d'autres dilutions des sérums à tester dans le sérum Stuart.

Lecture et interprétation des résultats. On compare les temps obtenus avec ceux de la courbe d'étalonnage des témoins.

2. TECHNIQUES UTILISANT UN MILIEU ARTIFICIELLEMENT DÉPOURVU DE FACTEUR STUART :

Le milieu utilisé varie selon chaque auteur : BACHMANN utilise du plasma de bœuf filtré sur amiante ; SISE utilise un plasma de bœuf filtré sur charbon de bois et HOUGIE un mélange de plasma sulfaté et de plasma adsorbé par la bentonite.

Comme ces milieux artificiels sont dépourvus à la fois de facteur Stuart et de proconvertine, pour mettre en évidence les seules variations du taux de facteur Stuart, on remplace le temps de Quick (sensible à ces deux facteurs), par le temps de Stypven-Céphaline, les réactifs utilisés apportant tous les autres facteurs de la coagulation.

Ces techniques peuvent être employées pour le sérum comme pour le plasma.

Technique de BACHMANN, dérivée du temps de Stypven-Céphaline. (*Thromb. Diath. Haem.*, 1957, 1, 169-194).

Principe. On mesure le temps de Stypven-céphaline d'un mélange d'un plasma à tester et de plasma de bœuf filtré sur amiante, source de prothrombine et de proaccélérine.

Réactifs.

1° Le plasma est obtenu en centrifugeant 10 minutes à 2 500 r.p.m. le sang recueilli sur oxalate de soude.

2° Le plasma de bœuf est filtré sur filtre d'amiante selon la technique suivante : dans un filtre Seitz de 2 l, de 14 cm de diamètre, on place deux filtres : le filtre inférieur à 30 % d'amiante et au-dessus de lui un filtre à 20 % d'amiante.

On utilise 1 500 ml de plasma oxalaté de bœuf. La filtration a lieu à la température du laboratoire et la vitesse de filtration est maintenue à une goutte/seconde en augmentant de temps en temps la pression d'air (des vitesses de filtration plus grandes donnent des réactifs de mauvaise qualité).

Les 200 premiers ml de plasma filtrés sont écartés. On recueille ensuite des fractions de 50 ml. Pour chaque fraction, on détermine d'abord le taux de prothrombine vraie qui doit être supérieur à 20 % ; on s'assure ensuite qu'elles sont dépourvues de facteur Stuart (le temps de Stypven-céphaline devant être supérieur à 90 secondes).

Les résultats de la filtration ne sont pas toujours reproductibles de la même façon, car les plasmas de différents bœufs n'ont pas tous le même taux de prothrombine vraie. On obtient en général, sur les 1 500 ml de départ, 2 à 6 fractions de 50 ml.

3° La céphaline est préparée selon HJORT, RAPAPORT et OWREN et diluée au 1/60 en tampon de Michaelis.

Pour obtenir cette céphaline, on prépare un extrait acétonique à partir de 400 g de substance cérébrale humaine. On mélange le résidu obtenu avec 1 800 ml d'éther et on laisse reposer toute une nuit à la température du laboratoire. On prélève l'éther et on le fait évaporer à 35°. On obtient un résidu noirâtre qui est mis en suspension dans 200 ml de tampon au véronal. L'ensemble est centrifugé 20 minutes à 1 700 r.p.m., puis 10 minutes à 2 500 r.p.m. : le sédiment est rejeté.

Le surnageant est une suspension blanc laiteuse contenant environ 2,8 g % de céphaline brute. Il est congelé en petites quantités à — 20°.

La céphaline peut être remplacée par de la lécithine. On emploie alors une solution commerciale de lécithine mise en suspension au

1/100 dans du tampon au véronal. Stockée en petites quantités, elle est stable deux à quatre semaines. On la dilue avant l'emploi afin d'obtenir une solution finale au 1/500.

4° Le Stypven (venin de *Vipera Russellii*) est dilué à l'aide de la céphaline au 1/60 de façon à obtenir du Stypven au 1/200 000 dans de la céphaline au 1/60.

5° La solution calcique est une solution de Cl_2Ca M/40.

Réaction. On met dans un petit tube :

— 0,1 ml de plasma de bœuf filtré ;

— 0,1 ml de plasma ou de sérum à tester dilué au 1/10 ;

— 0,1 ml de Stypven-céphaline ;

On laisse incuber 30 secondes et on ajoute :

— 0,1 ml de Cl_2Ca M/40.

On déclenche un chronomètre et on note le temps de coagulation.

Lecture et interprétation des résultats. On compare les temps obtenus à ceux des plasmas témoins à différentes dilutions.

Technique de SISE-LAVELLE-BECKER, dérivée du temps de Stypven-Céphaline. (*Proc. Soc. Biol. and Med.*, 1957, 69, 662-64).

Principe. Il est le même que dans la technique précédente et on remplace le plasma de bœuf filtré sur amiante par du plasma de bœuf filtré sur charbon de bois.

Réactifs.

1° Le plasma à tester et le plasma témoin sont obtenus en centrifugeant 5 minutes à 4 000 r.p.m., le sang prélevé sur 1/10 d'oxalate de Na à 0,1 M. Ils sont ensuite dilués au 1/10 en tampon au véronal de pH 7,35 à 7,40.

2° Le plasma filtré sur charbon de bois est obtenu après passage d'un plasma oxalaté de bœuf à travers un filtre constitué par de la poudre de charbon de bois « L 50 ». On ne fait ni dépression ni surpression et on filtre deux ou trois fois le même plasma sur le même filtre. Chaque filtration utilise 50 ml de plasma de bœuf ; la première dure 6 heures, la deuxième 2 heures et la troisième 1 1/2 heure.

3° La céphaline est préparée selon BELL et ALTON.

On part d'un extrait de cerveau humain traité par l'acétone selon QUICK. On s'assure par une réaction de LIEBERMANN négative que l'acétone a entraîné tout le cholestérol. On met alors en suspension 1 g d'extrait de cerveau humain dans 50 ml de chloroforme et on

agite constamment pendant une heure à la température du laboratoire. On laisse décantier, on prélève le chloroforme et on le fait évaporer à 56°. Le résidu (environ 0,30 g de poudre), représente la céphaline active. On la remet en suspension dans 50 ml de sérum physiologique ; cette suspension peut être conservée à — 30° pendant plusieurs mois sans perdre son activité. On recherche avant utilisation la dilution optima qui, pour les auteurs est voisine du 1/30.

4° Le Stypven est dilué dans la solution de céphaline, de manière à obtenir une solution de Stypven au 1/40 000 dans de la céphaline au 1/30. Cette préparation peut être conservée congelée à — 20°.

5° La solution calcique utilisée est à 0,03 M.

Réaction. On mélange dans l'ordre suivant :

- 0,2 ml de plasma filtré de bœuf ;
- 0,2 ml de plasma à tester dilué au 1/10 ;
- 0,2 ml de Stypven-céphaline ;
- 0,2 ml de Cl_2Ca 0,03 M.

On déclenche un chronomètre et on note le temps de coagulation.

Lecture et interprétation des résultats. On compare les temps obtenus avec ceux des plasmas témoins à différentes dilutions.

Technique de HOUGIE, dérivée du temps de Stypven-Céphaline. (*Proc. Soc. Biol. and Med.*, 1962, **109**, 754-756).

Principe. On utilise comme milieu artificiel un mélange de plasma aluminé (source de fibrinogène et de proaccélérine) et de plasma adsorbé sur bentonite (source de prothrombine).

Réactifs.

1° Le plasma à tester et le plasma témoin sont obtenus par centrifugation 20 minutes à 3 000 r.p.m. d'un sang citraté (9 volumes de sang pour 1 volume de citrate de Na à 3,8 %).

2° Le plasma aluminé est obtenu en adsorbant 10 ml de plasma citraté par 0,5 ml de gel d'hydroxide d'alumine préparé selon BERTHO et GRASSMANN. Si le temps de Quick de ce plasma est inférieur à 5 minutes, une nouvelle adsorption est entreprise. Il peut être conservé quinze jours. Le plasma aluminé peut être remplacé par du plasma sulfaté.

3° Le plasma adsorbé par la bentonite est préparé à partir de 10 ml de plasma auxquels on ajoute 170 mg de bentonite Prolabo. On agite le tout avec une baguette de verre pendant 10 minutes. Au bout de ce temps, on centrifuge 20 minutes à 3 000 r.p.m. et on recueille le plasma surnageant qui peut être congelé en petites quantités.

4° La céphaline peut être remplacée par de l'extrait cérébral Difco.

5° Le Stypven est dilué au 1/200 000, en tampon Michaelis à pH 7,35.

6° La solution calcique est une solution de Cl_2Ca M/40.

Réaction.

1° On mélange vol./vol. le plasma aluminé et le plasma adsorbé par la bentonite.

2° On met dans un petit tube au bain-marie à 37° :

— 0,1 ml du mélange plasma aluminé-plasma adsorbé par la bentonite.

— 0,1 ml de plasma ou de sérum à tester dilué au 1/10.

— 0,1 ml de céphaline.

— 0,1 ml de Stypven au 1/200 000.

Le mélange est incubé 30 secondes au bout desquelles on ajoute :

— 0,1 ml de Cl_2Ca M/40.

On note le temps de coagulation.

Interprétation des résultats. A l'aide de dilutions en série de plasmas normaux, on établit une courbe sur papier doublement logarithmique où l'on reporte : d'une part, le logarithme du temps de coagulation, d'autre part, le logarithme de concentration en facteur Stuart, c'est-à-dire le pourcentage de plasma normal. On se reporte à cette courbe pour lire le taux de facteur Stuart de l'échantillon testé.

II. — ÉTUDE CRITIQUE DE CES DIFFÉRENTES MÉTHODES

1. LES TECHNIQUES UTILISANT UN PLASMA OU UN SÉRUM NATURELLEMENT DÉPOURVU DE FACTEUR STUART.

Ce sont des techniques de référence : un défaut de correction des troubles biologiques d'un plasma de malade connu signe le déficit. Une appréciation quantitative peut ensuite être donnée en se reportant à une courbe de dilution en plasma témoin.

Cependant, il est très difficile de se procurer de tels réactifs. Par ailleurs, on n'obtient jamais la même précision qu'avec les réactifs artificiels, car :

— le 0 % n'est jamais connu (le plasma du malade connu

employé pur, contenant une certaine quantité de facteur Stuart) ;

- le pourcentage de facteur Stuart contenu dans le plasma ou le sérum du malade connu introduit dans les résultats une certaine erreur (les taux des malades sont en effet, relativement élevés) ;

Les techniques proposées par HOGUE en 1957 ont un autre inconvénient :

- celle utilisant le test de génération de la thromboplastine est longue et la lecture du résultat est difficile ;
- celle dérivée du temps de Quick est d'une utilisation beaucoup plus simple, mais d'autres déficits peuvent introduire une cause d'erreur : les réactifs lyophilisés ou conservés ont fréquemment un taux de proaccélérine abaissé.

2. LES TECHNIQUES UTILISANT UN PLASMA OU UN SÉRUM ARTIFICIELLEMENT DÉPOURVU DE FACTEUR STUART.

Elles ont l'avantage d'utiliser le temps de Stypven-Céphaline et de ne pas nécessiter de plasma de malade connu.

Nous n'avons pas utilisé la technique de SISE, mais DENSON a fait, en 1961, une étude comparative remarquable de cette technique et de celle de BACHMANN :

- Il obtient le plasma de bœuf filtré sur amiante, selon la technique de BACHMANN. Il trouve les mêmes résultats en ce qui concerne le rendement qui est variable (entre 5 % et 70 % du volume de plasma filtré) et grossièrement proportionnel au taux de prothrombine vraie du plasma de bœuf utilisé. Il trouve les mêmes inconvénients : méthode longue ; vitesse de filtration devant être contrôlée avec soin, la pression négative devant être constamment ajustée ; précipitation du fibrinogène qui ralentit la vitesse de filtration et bouche les filtres. Il montre qu'il faut utiliser, selon la taille des filtres, des vitesses, des volumes et des quantités de filtration différentes ;

- Avec le charbon de bois, il observe que les charbons activés adsorbent mal le facteur Stuart et que le filtrat est pratiquement dépourvu de prothrombine. Seuls, les charbons de bois durs donnent de bons résultats, le plus intéressant étant le charbon de bois de hêtre ;
- Finalement, DENSON utilise aussi bien le plasma filtré sur amiante que le plasma filtré sur charbon de bois, les résultats des dosages obtenus à l'aide de ces deux méthodes étant superposables.

III. — ÉTUDE CRITIQUE PERSONNELLE DES TECHNIQUES DE BACHMANN ET DE HOUGIE (1962)

Nous avons pensé qu'il serait intéressant de comparer les méthodes utilisant les milieux artificiels en les appliquant : à la détermination du taux de facteur Stuart du témoin, à l'évaluation du taux de facteur Stuart de notre malade, à la recherche du déficit chez les membres de sa famille.

1. ÉTUDE DE LA TECHNIQUE DE HOUGIE.

Nous l'avons utilisée en lui apportant les modifications suivantes dans la préparation des réactifs :

Réactifs.

1° Le plasma à tester ou le plasma témoin sont des plasmas citratés ou oxalatés obtenus après centrifugation 10 minutes à 3 000 r.p.m.

2° Le plasma aluminé a été remplacé par du plasma citraté obtenu à partir d'un sang oxalaté centrifugé 10 minutes à 3 000 r.p.m. Chaque millilitre de plasma oxalaté est adsorbé par 100 mg de SO_4Ba Prolabo, pendant 10 minutes, à la température du laboratoire, au moyen d'une agitation manuelle. On centrifuge à nouveau et le plasma surnageant obtenu peut être conservé à -20° . Il apporte la proaccélélerine et le fibrinogène. Pour être utilisé, il doit avoir un temps de Quick supérieur à 3 minutes.

3° Le plasma adsorbé par la bentonite est un plasma humain obtenu à partir d'un sang citraté. On agite en présence de 200 mg de bentonite Prolabo, 10 ml de plasma pendant 10 minutes, puis on centrifuge. Le plasma surnageant obtenu doit être dépourvu de proconvertine et de facteur Stuart ; il doit apporter suffisamment de prothrombine. Il peut être conservé 10 jours à -20° .

4° La céphaline est préparée selon la technique de HJORT, RAPAPORT et OWREN.

5° Le Stypven est dilué d'abord au 1/10 000 en tampon au véronal, puis au 1/100 000 à l'aide d'une solution de céphaline, elle-même diluée au 1/100 dans le même tampon.

6° Le chlorure de calcium utilisé est à M/40.

Réaction. Dans un tube à hémolyse au bain-marie, on ajoute successivement :

— 0,1 ml de mélange à volume égal de plasma adsorbé par la bentonite et de plasma sulfaté ;

— 0,1 ml de plasma à tester ;

— 0,1 ml du réactif Stypven-céphaline ;

On laisse incuber une minute avant d'ajouter :

— 0,1 ml de Cl_2Ca M/40.

On déclenche un chronomètre au moment de l'adjonction de ce dernier réactif et on note le temps de coagulation du mélange. On procède ensuite de même, avec diverses dilutions du plasma témoin en tampon de Michaelis et on note chaque fois le temps de coagulation trouvé.

Analyse des résultats. — Nous examinerons les résultats trouvés pour les témoins, pour notre malade et chez les membres de sa famille que nous avons pu contacter.

1° Par cette technique, nous avons mesuré les temps de Stypven-Céphaline chez 16 témoins, en établissant pour chacun d'eux une courbe de dilution :

— pour le plasma pur, les temps ont varié de 10 " 5 à 21 " ;

— pour la dilution au 1/2, les temps ont varié de 12 " à 25 " ;

— pour la dilution au 1/4, les temps ont varié de 14 " à 27 " ;

— pour la dilution au 1/8, les temps ont varié de 17 " à 30 " ;

— pour la dilution au 1/16, les temps ont varié de 21 " à 34 " .

Pour une dilution donnée, les temps trouvés présentent un écart de variation relativement important, car les différents témoins n'ont probablement pas tous le même taux de facteur Stuart. Si l'on considère les temps trouvés pour le plasma pur, on voit que 11 témoins sur 16 ont un temps de 11 secondes $\pm$ 1 seconde et l'on peut admettre que cette

grande majorité présente 100 % de facteur Stuart. Les autres témoins, dont les temps sont compris entre 13 secondes et 23 secondes, présentent un taux inférieur à 100 %. Pour calculer de manière précise le taux de facteur Stuart d'un malade, il convient donc de faire appel à un témoin présentant un taux de 100 %, c'est-à-dire dont le temps de Stypven-Céphaline, dans le milieu considéré, est de 11 secondes $\pm$ 1 seconde.

Dans ce cas, la dilution au 1/2 correspond à 50 % de facteur Stuart, celle au 1/4 à 25 %, celle au 1/8 à 12,5 % et celle au 1/16 à 6,2 %.

Si nous portons sur un graphique, en abscisse les dilutions des plasmas témoins et en ordonnée les temps de coagulation correspondants, nous obtenons des courbes exponentielles de pente très faible. Par contre, sur papier *doublement logarithmique*, avec un module convenablement choisi, les courbes deviennent des droites faisant avec l'horizontale un angle de 45°, c'est-à-dire présentant une pente optima pour la précision de la lecture (fig. 6).

Nous avons réuni sur un même diagramme les courbes obtenues chez les 16 témoins. Avant chaque dosage effectué chez notre malade, nous avons vérifié que le témoin 100 % choisi présentait bien un temps de coagulation sur plasma pur voisin de 11 secondes ; pour un témoin donné, nous avons constaté chaque fois une reproductibilité satisfaisante.

2° Nous avons ensuite mesuré, dans ce système, le temps de coagulation du plasma de notre malade et par projection des temps trouvés sur la courbe de dilution standard, nous avons pu calculer son taux de facteur Stuart.

Nous avons effectué deux mesures et les valeurs trouvées ont été de 8,5 % et de 12 %, la moyenne étant de 10,25 %.

3° Nous avons enfin évalué le taux de facteur Stuart des membres de sa famille et nous avons trouvé les résultats suivants :

- Taux de la mère : 50 % 70 %, moyenne 60 %
- Taux de la tante (Odette) : 120 % 100 %, moyenne 110 %

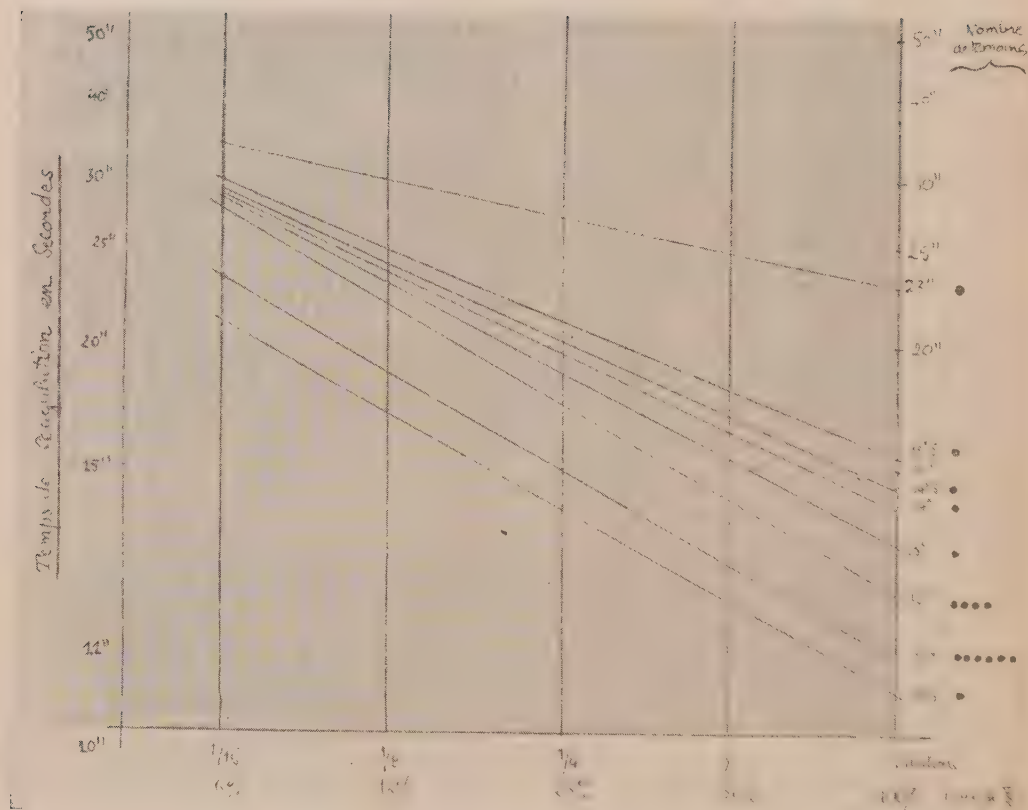


Fig. 6

Dosage du Facteur Stuart. Courbes de dilution chez 16 témoins

Plasma adsorbé par la BENTONITE

- Taux de la tante (Paulette) : 110 % 115 %, moyenne 112 %
- Taux de l'oncle (Noël) : 80 % 67 %, moyenne 73 %
- Taux de la sœur (Monique) : 110 % 110 %, moyenne 110 %

2. ETUDE DE LA TECHNIQUE DE BACHMANN.

Réactifs.

1^o Le plasma de bœuf est filtré sur des filtres Seitz de 6 cm de diamètre-300 ml de plasma de bœuf sont aspirés à l'aide d'une pompe à vide au travers de deux filtres comprenant respectivement 20 % et 30 % d'amiante, à la vitesse d'une goutte/seconde. Les fractions utilisées doivent avoir un taux de prothrombine vraie d'au moins 20 % et un temps de Stypven-céphaline supérieur à 80 secondes.

2^o Le Stypven, la céphaline et le chlorure de calcium sont identiques à ceux utilisés dans la technique précédente.

3^o Le plasma à tester est un plasma humain citraté ou oxalaté, préparé comme précédemment. Il est utilisé pur, puis dilué au 1/2, au 1/4, au 1/8 et au 1/16.

Réaction. Dans un tube à hémolyse, au bain-marie à 37°, on dispose successivement :

- 0,1 ml de plasma de bœuf filtré ;
- 0,1 ml de plasma à tester ;
- 0,1 ml de réactif Stypven-céphaline ;

On laisse incuber 30 secondes avant d'ajouter :

- 0,1 ml de Cl_2Ca M/40.

On note le temps de coagulation du mélange. Le plasma à tester est d'abord utilisé pur, puis à différentes dilutions.

Analyse des résultats.

1^o Les temps trouvés pour les 16 témoins examinés sont les suivants :

- Pour le plasma pur, ils ont varié de 10 " $\frac{1}{2}$ à 26 ".
- Pour la dilution au 1/2, ils ont varié de 12 " à 29 ".
- Pour la dilution au 1/4, ils ont varié de 15 " à 35 ".
- Pour la dilution au 1/8, ils ont varié de 20 " à 42 ".
- Pour la dilution au 1/16, ils ont varié de 26 " à 48 ".

Si les temps obtenus avec un plasma pur ont varié de $10'' \frac{1}{2}$ à 26 secondes, 15 témoins sur 16 ont un temps compris entre $10'' \frac{1}{2}$ et 15 secondes. Le temps le plus souvent trouvé est celui de 12 secondes (7 fois). Nous pouvons donc conclure que les temps de 12 secondes ± 1 seconde, correspondent à 100 % de facteur Stuart. Il faut admettre que certains témoins ne présentent pas 100 % de facteur Stuart. Avant chaque dosage chez le malade, il convient donc d'établir une courbe de dilution à partir d'un témoin 100 % (fig. 7).

Comme nous l'avons fait pour les courbes obtenues à partir du plasma adsorbé par la bentonite, nous avons utilisé du papier doublement logarithmique. Les courbes obtenues chez nos 16 témoins sont réunies sur un même diagramme. La pente la meilleure est obtenue pour les témoins qui ont un temps de Stypven-Céphaline de 12 secondes sur le plasma employé pur (taux de 100 %). La courbe d'un témoin présente une bonne reproductibilité d'un jour à l'autre.

2° Nous avons ensuite mesuré dans ce système le temps de Stypven-Céphaline de notre malade et, par projection des temps trouvés sur la courbe de dilution standard, nous avons pu calculer son taux de facteur Stuart.

Nous avons effectué 7 mesures qui nous ont donné les résultats suivants : 18 % ; 11 % ; 11 % ; 10,5 % ; 12 % ; 11 % ; 9 %. La valeur médiane est de 11 %, la moyenne étant de 12 %.

Nous pouvons en déduire que le taux de facteur Stuart de notre malade est de 11,5 %.

3° Par la même méthode, nous avons ensuite évalué le taux de facteur Stuart des membres de sa famille.

Nous avons trouvé les taux suivants :

- Taux de la mère : 32 % 50 %, moyenne 41 %
- Taux de la tante (Odette) : 100 % 100 %, moyenne 100 %
- Taux de la tante (Paulette) : 100 % 100 %, moyenne 100 %
- Taux de l'oncle (Noël) : 100 % 46 %, moyenne 73 %
- Taux de la sœur (Monique) : 100 % 115 %, moyenne 108 %

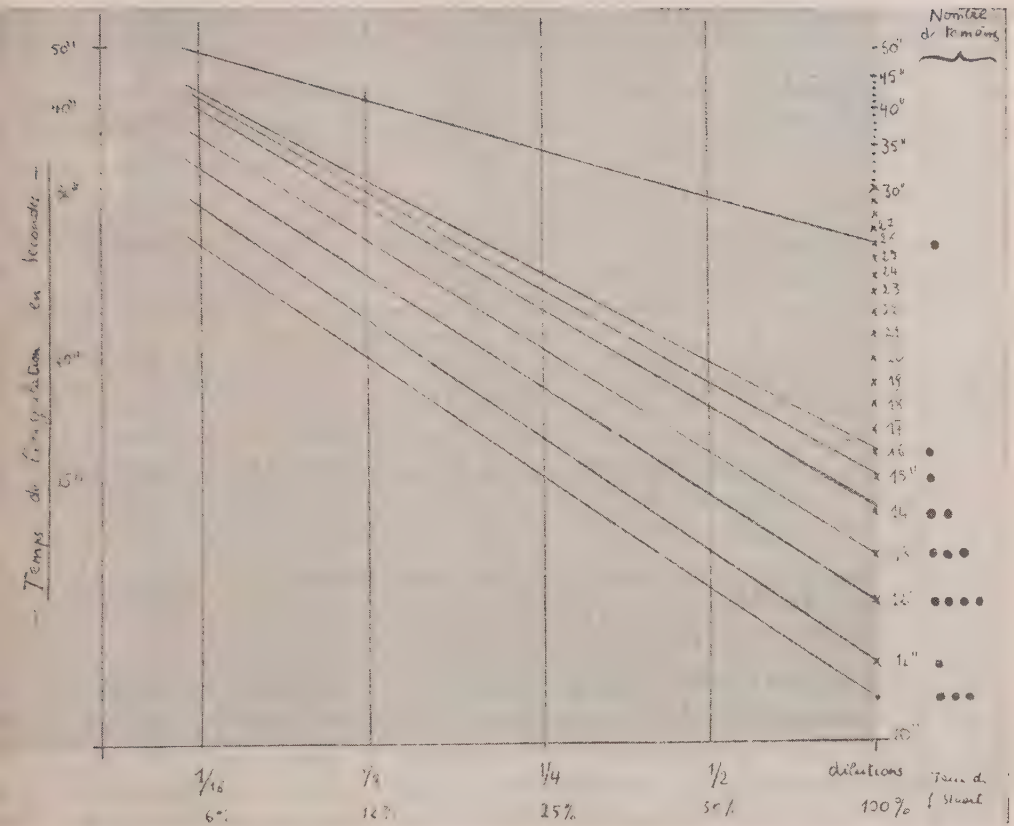


Fig. 7

Dosage du Facteur Stuart. Courbes de dilution chez 16 témoins
Plasma de Bœuf filtré

3. ETUDE COMPARATIVE DES DEUX TECHNIQUES.

Nous étudierons tout d'abord les réactifs utilisés, puis les courbes obtenues chez le témoin et enfin les résultats obtenus chez notre malade et dans sa famille.

Comparaison des réactifs. — Les deux techniques utilisées diffèrent essentiellement par la nature du réactif qui, privé de proconvertine et de facteur Stuart, apporte la prothrombine vraie.

Dans le premier cas, la prothrombine vraie est apportée par du *plasma traité par la bentonite*. Cette préparation a le mérite d'être simple et rapide. Par contre, ce plasma ne se conserve pas au-delà de huit jours. D'autre part, il faut qu'un second réactif apporte la proaccéléline et le fibrinogène.

Dans la méthode de BACHMANN, un seul réactif apporte à la fois la prothrombine vraie, la proaccéléline et le fibrinogène : le plasma de bœuf filtré sur amiante. Cette filtration est une opération longue et délicate, car tous les lots de plasma filtré ne sont pas utilisables à la fin de cette opération. Il est vrai que ce réactif se conserve plusieurs mois à -20° et qu'un même lot peut donc servir très longtemps.

Comparaison des courbes standards. — Nous avons étudié une même série de 16 témoins en utilisant, soit du plasma adsorbé par la bentonite, soit du plasma filtré sur amiante. Les courbes de dilution obtenues sont assez comparables. Cependant, la comparaison des diagrammes montre que si les temps obtenus avec le bœuf filtré sont dans l'ensemble un peu plus longs, les courbes obtenues par cette méthode ont une pente un peu plus forte et permettent donc une lecture plus précise. La reproductibilité est la même dans les deux cas.

Comparaison des résultats en pathologie. — Ils ont été groupés dans le tableau ci-dessous :

	Bœuf filtré	Bentonite
Malade	11,5 %	10,2 %
Odette	100,0 %	110,0 %
Paulette	100,0 %	112,0 %
Noël.....	73,0 %	73,0 %
Monique	108,0 %	110,0 %
M ^{me} S... (mère).....	41,0 %	60,0 %

Nous pouvons considérer ces résultats comme très concordants : la malade étant homozygote, la mère (transmetteuse) étant hétérozygote de même que l'oncle.

EN CONCLUSION.

Nous préférons, aux techniques utilisant un plasma naturellement dépourvu de facteur Stuart, celles qui emploient un milieu qui en est artificiellement privé. Entre les deux méthodes que nous avons utilisées, il est difficile de choisir : les réactifs utilisés et leurs préparations diffèrent.

Le plasma de bœuf filtré sur amiante, employé dans la technique de BACHMANN est difficile à préparer, mais il se conserve très longtemps à — 20°. Par contre, le plasma adsorbé par la bentonite, proposé par HOUGIE, est d'une préparation facile, mais il est instable à la conservation.

Les résultats obtenus avec ces deux méthodes sont très satisfaisants et comparables.

IV. — ÉTUDE DES TAUX DE FACTEUR STUART

Elle comprend l'étude des variations physiologiques et pathologiques des taux de facteur Stuart et l'évaluation des taux rencontrés dans les déficits congénitaux.

A) VARIATIONS DU TAUX DE FACTEUR STUART.

Nous les étudierons tout d'abord au cours de circonstances physiologiques : chez le témoin, chez la femme enceinte, chez le nouveau-né et durant la première année de la vie ; nous les envisagerons ensuite au cours de circonstances pathologiques : chez les traumatisés et au cours de certaines maladies ou intoxications. Nous examinerons ensuite les abaissements provoqués par la thérapeutique.

1° *Au cours de circonstances physiologiques*

Chez le témoin : DAVIDSON et TOMLIN trouvent des taux dont la moyenne est de $107\% \pm 48\%$, alors que PECHET et ALEXANDER les situent entre 70 et 110% ; de son côté, BACHMANN parle de 70 à 100% .

Chez la femme enceinte : on observe, au cours de la grossesse, une augmentation nette de la moyenne des taux (130% pour PECHET et ALEXANDER) ; cette augmentation se retrouve au moment de l'accouchement (LATO et ANTONELLI). Dans les suites de couches, une nouvelle augmentation se produit : DAVIDSON et TOMLIN trouvent une moyenne de 152% entre le 7^e et le 10^e jour après l'accouchement et voient dans cette augmentation le reflet de l'état d'hypercoagulabilité dans lequel se trouve l'accouchée.

Chez le nouveau-né :

— Chez le nouveau-né à terme, LOELIGER et KOLLER montrent, en 1951, qu'il existe un déficit en « proconvertine » ; en 1959, ABALLE découvre que cet abaissement est dû en partie à un abaissement du taux de facteur Stuart ;

Pour LATO et ANTONELLI, la moyenne des taux à la naissance est de 50 % ;

BELLER et ROEMER suivent pendant plusieurs jours des nouveau-nés : le taux à la naissance est de 40 %, il s'abaisse à 35 % le 4^e jour, puis remonte légèrement pour atteindre 45 % au 8^e jour. Pour ces mêmes auteurs, l'administration de vitamine K1 à la mère, avant l'accouchement, entraîne une augmentation du taux de naissance qui est alors de 50 % ; elle empêche l'abaissement des taux notés au 4^e jour ;

- Chez le prématuré : SCHULZ et VAN CREVELD, à propos de 24 cas, trouvent une moyenne de 35 %, une augmentation progressive se faisant jusqu'au 6^e jour où les taux sont voisins de 50 %. KUNZER et STRÖDER, de leur côté, trouvent chez 72 prématurés un taux moyen de 65 % à la naissance, tombant à 45 % le premier jour ;
- Dans un cas de maladie hémorragique du nouveau-né, SCHULZ et VAN CREVELD observent un taux de 7 %, alors que le taux de complexe prothrombinique est de 48 %.

Durant la première année de la vie : le taux s'élève progressivement, mais n'atteint 100 % qu'à la fin du deuxième semestre (LATO et ANTONELLI).

2^o *Au cours de circonstances pathologiques*

Chez les traumatisés : 10 à 20 jours après une fracture d'un os long, DAVIDSON et TOMLIN observent chez des sujets alités une augmentation nette des taux dont la moyenne atteint 136 %.

Au cours d'une amyloïdose : 3 cas de déficits en facteur Stuart sont publiés par KORSAN-BERGSTEN, par MENACHÉ et BOIVIN et par Margaret HOWELL.

Après une intoxication par le bromure de méthyle : HOUGIE décrit, en 1959, le premier cas de déficit acquis en facteur Stuart, chez un cultivateur qui présente un syndrome hémorragique diffus après avoir été exposé au dibromure de méthyle.

La guérison clinique et biologique survient spontanément en une dizaine de jours, elle n'est pas hâtée par la vitamine K, ni par les transfusions.

Ces cas sont donc rares et leur pathogénie discutée. On leur oppose, par leur fréquence, les baisses d'activité notées :

- lors des *ictères par rétention*, où le déficit est directement lié à la non-adsorption de la vitamine K, due à l'absence des sels biliaires ;
- lors des *atteintes hépatiques sévères : ictère prolongé, cirrhose du foie en phase avancée*.

3° Abaissement provoqué par la thérapeutique

Les traitements aux antivitamines K abaissent le taux de facteur Stuart. La chronologie de l'abaissement des différents facteurs prothrombiniques a été étudiée par HÖRDER, dès 1958 : au bout de 24 heures, le taux de proconvertine est déjà de 20 %. Il s'abaisse encore rapidement et atteint 2 à 3 % à la 48^e heure.

Le taux de facteur Stuart s'abaisse plus lentement : il est de 60 % à la 24^e heure, de 40 % à la 48^e heure et de 20 % à la 72^e heure. Il rest ensuite voisin de 10 %.

Le taux de prothrombine vraie suit une courbe qui reste superposable à celle du taux de facteur Stuart.

Tous les auteurs s'accordent pour attribuer à l'abaissement du taux de facteur Stuart un rôle primordial dans l'efficacité d'un traitement anticoagulant par les antivitamines K, le taux souhaitable étant voisin de 10 %.

B) DANS LES DÉFICITS CONGÉNITAUX.

L'étude des taux amène à distinguer dans une même famille, des sujets homozygotes malades dont les taux sont toujours inférieurs à 30 % et des sujets hétérozygotes qui ne saignent pas et qui ont des taux compris entre 30 % et 70 %.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS DE DÉFICIT CONGÉNITAL EN FACTEUR STUART

Nous avons présenté les observations de la littérature en trois groupes :

- Le premier groupe (observations 1 à 30), comprend 30 malades, dont le taux de facteur Stuart est abaissé, le temps de Stypven-céphaline allongé, ou dont les troubles biologiques ne sont pas corrigés par le plasma d'un malade atteint de diathèse Stuart.
- Le deuxième groupe (observations 32 à 47), est formé de 16 observations dont la majorité a été publiée avant 1956. Il s'agit de malades qui présentent un allongement du temps de Quick, avec un trouble du test de génération de la thromboplastine.
- Dans le troisième groupe (observations 48 à 51), nous avons classé quatre observations dans lesquelles le test de la génération de la thromboplastine n'a pas été pratiqué, mais où l'on note un allongement du temps de Quick et un trouble de la consommation de la prothrombine.

Après ces trois groupes d'observations, nous donnerons en détail le compte rendu de l'observation de MM. CROIZAT, REVOL, FAVRE-GILLY, THOUVEREZ et BELLEVILLE.

Nous utiliserons les abréviations suivantes :

- T.S. : temps de saignement.
- T.C. : temps de coagulation.
- C.P. : consommation de prothrombine.
- T.G.T. : test de génération de la thromboplastine.
- T : Témoin.

I. — DÉFICITS CERTAINS

(Du n° 1 au n° 30)

OBSERVATION N° 1

LEWIS, FRECH, FERGUSON. — *Proc. Soc. Biol. and Med.*, 1953, **84**, 651-654.

HOUGIE C. — *Proc. Soc. Biol. and Med.*, 1956, **93**, 570-573.

HOUGIE, BARROW, GRAHAM. — *J. Clin. Invest.*, 1957, **3**, 485-496 ; 1957, **3**, 497-503.

GRAHAM J. B. — *Thromb. Diath. Haem.*, supp. 4, 1959, 22-31.

Observation clinique.

Un homme de 32 ans, Robert Stuart, cultivateur et père de cinq enfants, est vu en 1950 par LEWIS et FERGUSON.

Il a présenté à la naissance une hémorragie du cordon. Pendant son enfance, il eut souvent des épistaxis et des ecchymoses. Depuis sa puberté, il eut des hématomes, des hématuries et des melaenas, et de rares hémarthroses dont il a gardé des séquelles à l'épaule droite et aux genoux.

La vitamine K n'a aucun effet sur les troubles présentés et le malade n'a jamais été transfusé.

Bilan de coagulation pratiqué par LEWIS, en 1953.

— T.S. : 1' 15".

— Tourniquet négatif.

— Plaquettes : 240 000.

— T.C. : 30' - 80'.

— Rétraction du caillot normale. Pas de lyse du caillot.

— Fibrinogène : 3,30 g /₁₀₀.

— Facteur A : 100 %.

— Facteur B : 100 %.

— Antithrombine normale.

— Pas d'anticoagulant circulant.

— *Temps de Quick* : allongé (48" à 65") correspondant à un taux de complexe prothrombinique de 2 à 3 %.

— *Prothrombine globale* en 2 temps : 63 % en 6' (T : 100 % en 2').

— *Proaccélérine* : 100 %.

— « *Proconvertine* » : 2,5 %.

- C.P. : en 1 temps : non valable (Temps de Quick très allongé),
en 2 temps : dosage de la prothrombine vraie résidu-
elle = 40 %, donc test troublé.

Bilan de coagulation pratique par HOGGIE et GRAHAM, en 1955.

- T.C. : très allongé, 14' (T = 8 à 10').
- Temps de Quick : 85" (T = 12"), activité correspondante inférieure à 1 %.
- Prothrombine en 2 temps (WARE et SEEGERs) : quelques traces de thrombine formée après 40'.
- Prothrombine vraie - proaccélérine (dosage à l'aide de sérum de bœuf) : 86 %.
- C.P. : troublée, 46 % de prothrombine vraie résiduelle après 1 heure.
- Temps de céphaline : 550" (T = 66").
- Temps de Stypven : 27" (T = 7").
- Temps de Stypven-céphaline : allongé.
- T.G.T. : test sérique perturbé.

1'	2'	3'	4'	5'	6'
	4 %	4 %	6 %	8 %	10 %

Essai de correction in vitro en 1955.

Le temps de Quick est corrigé par du plasma normal, du sérum normal et du sérum d'hémophile B.

Le T.G.T. sérique est corrigé par du sérum d'hémophile B.

Le plasma du malade et le plasma d'un malade atteint d'hypoconvertinémie congénitale (malade d'ALEXANDER) corrigent mutuellement leur temps de Quick : le mélange de ces 2 plasmas a 50 % de « proconvertine », selon la technique d'OWREN.

Le plasma et le sérum du malade et le plasma et le sérum du malade de CROCKETT (obs. 5) ne corrigent pas mutuellement leur temps de Quick, ni leur T.G.T. sérique.

HOGGIE conclut donc que son malade et le malade de CROCKETT manquent d'un même facteur qu'il intitule facteur Stuart. Il termine en donnant quelques propriétés de ce facteur :

- destruction à 56° (du sérum normal chauffé à cette température perd son pouvoir correcteur),
- stabilité à des pH compris entre 6 et 9.

Il essaie de préciser le rôle du facteur Stuart dans la génération de la thromboplastine : il montre que le facteur Stuart est nécessaire avec le facteur antihémophilique A, le facteur antihémophilique B et

les ions calcium à la formation du produit intermédiaire n° 1 qui s'unit avec les plaquettes et la proaccélérine pour former une thromboplastine sédimentable : le produit intermédiaire n° 2.

Essai de correction in vivo (1959).

Devant subir des extractions dentaires, le malade reçoit à titre préventif 1 litre de plasma, soit environ le tiers de son volume plasmatique.

Immédiatement, son taux de facteur Stuart passe de 3 % à 50 %, puis retombe à 23 %. Les jours suivants, le taux de facteur Stuart décroît en suivant une courbe en dents de scie, les taux mesurés toutes les 6 heures étant respectivement de 14 %, 18 %, 17 %, 18 %, 14 %, 13 %, 12 %, 10 %, 11 %, 8 %.

Son temps de Quick se normalise, et les jours suivants, il s'allonge progressivement.

GRAHAM conclut de cette étude que la demi-vie du facteur Stuart est de 2,85 jours.

L'étude familiale est publiée en 1957.

M. St... est né d'un mariage consanguin : sa mère étant la tante de son père.

Un de ses quatre fils a des épistaxis fréquentes, et sa fille après avoir été fessée a fréquemment des contusions dans la région fessière. Les autres membres de sa famille ne présentent pas de syndrome hémorragique.

Sa mère, ses cinq enfants, une tante et un oncle paternel ont entre 21 % et 51 % de facteur Stuart. Sa femme, un oncle et une tante maternels, un oncle paternel ont un taux normal.

Tous ceux qui ont un taux de facteur Stuart abaissé ont un temps de Quick supérieur de une demi-seconde à trois secondes par rapport au témoin. Leur temps de coagulation minimum dans les T.G.T. sériques est supérieur de 3" à celui d'un sérum témoin.

OBSERVATION N° 2

TELFER, DENSON, WRIGHT. — *British. J. of haematology*, 1956, 2, 308-316.

BIGGS R.M. — *British J. of haematology*, 1956, 2, 412-420.

DENSON K. W. — *British J. of haematology*, 1958, 4, 313-325.

Observation clinique.

Miss A. Prower, femme célibataire de 22 ans est hospitalisée pour bilan de coagulation avant de subir une avulsion dentaire.

A 8 ans, une hémorragie après amygdalectomie a nécessité une transfusion. A 5 et à 12 ans, deux extractions dentaires ont été hémorragiques, mais sans nécessiter de transfusion. La malade a toujours eu des règles abondantes.

Son examen clinique est négatif. Le taux d'hémoglobine, le dosage des protéines, les tests hépatiques et l'électrophorèse sont normaux.

Après l'extraction dentaire survient une hémorragie intermittente, d'abondance moyenne qui dure trois jours et ne nécessite pas de transfusion.

Bilan de coagulation.

- T.S. normal (3' 30") - plaquettes = 280 000.
- T.C. normal = 8'.
- Fibrinogène = 2,80 g.
- Temps de Quick allongé : 24" à 30" pour un témoin à 11" 2.
- Taux de prothrombine vraie = 90 % (méthode en 2 temps).
- Temps de Stypven normal : 10" 3 (T = 10" 2).
- T.G.T. : le test sérique est très perturbé (moins de 2 % de thromboplastine formée).
- Taux de facteur antihémophilique B : 100 % (dosage à l'aide du T.G.T.).
- Il n'y a pas d'anticoagulant circulant.

Essais de correction in vitro.

Le temps de Quick est totalement corrigé par du plasma et du sérum témoins employés au 1/2 mais, employés au 1/10^e la correction apportée n'est que partielle.

Le plasma et le sérum filtrés sur amiante, phosphatés, sulfatés, aluminés, n'ont pas d'effet correcteur.

Le sérum d'une malade, depuis peu de temps à la pindione, corrige le temps de Quick de Miss Prower (11" à 14" pour 28"). Celui d'un malade au même traitement depuis longtemps a un effet diminué (21" pour 28").

Le T.G.T. sérique est corrigé par un sérum d'hémophile B ajouté à volume égal.

En analysant le bilan de cette malade, les auteurs font remarquer que cet allongement du temps de Quick fait penser d'abord à un déficit en facteur VII : correction par le plasma et le sérum témoins, pas de correction par le plasma adsorbé.

Mais le trouble du T.G.T. sérique (non attribuable à un défaut de facteur B) fait penser au déficit d'un facteur autre que le facteur VII (proconvertine) : ils proposent de l'appeler facteur Prower.

Nouveau bilan de coagulation par Miss BIGGS en 1956.

- T.C. = 8'.
- Temps de Quick allongé = 41" (T = 15").
- Temps de prothrombine normal (méthode en deux temps).
- Temps de Stypven-céphaline : une fois normal, une fois allongé.
- T.G.T. sérique perturbé.

	1'	2'	3'	4'	5'	6'
Global témoin ..	18 %	80 %	140 %	140 %	140 %	
Sérum malade ..	5 %	6 %	10 %	20 %	40 %	30 %

Essais de correction in vitro en 1956.

Le T.G.T. sérique est en grande partie corrigé par 1/10 de sérum d'hémophile B. Il ne l'est pas par celui d'un déficit en vitamine K ni par celui d'un malade à la pindione.

Nouveau bilan de coagulation de DENSON en 1958.

- Temps de Quick allongé : 24" (T = 10" à 12").
- Temps de Stypven lécithine allongé.
- Dosage de proconvertine à l'aide d'un plasma d'hypoconvertinémie congénitale = 60 %.

Essais de correction in vitro en 1958.

Le temps de Quick est partiellement corrigé par 1/10 de plasma et de sérum d'hypoconvertinémie congénitale (18" et 17" 2 contre 24").

Il ne l'est pas par 10 % de plasma de la malade de BACHMANN (obs. n° 7), mais l'est par son sérum (17" 1). Il l'est presque totalement par 1/10 de sérum normal (13" 4).

L'auteur étudie ensuite l'effet correcteur des fractions sériques obtenues par électrophorèse sur gel d'amidon.

Le temps de Quick de la malade est corrigé à volume égal par la fraction alpha-globuline et par la fraction bêta-globuline d'un sérum normal. Les deux fractions associées ont un effet supérieur à celui de chaque fraction.

La fraction alpha-globuline d'un sérum d'hypoconvertinémie congénitale a un effet correcteur alors que celle de la malade de BACHMANN n'en possède pas.

La fraction bêta-globuline d'un sérum d'hypoconvertinémie congénitale n'a pas d'effet correcteur, celle de la malade de BACHMANN ayant un effet mineur.

Le T.G.T. sérique est corrigé à volume égal par du sérum normal du sérum d'hypoconvertinémie congénitale, par la fraction alpha-globuline d'un sérum normal. Il ne l'est pas par la fraction bêta-globuline d'un sérum normal.

Etude familiale.

Le père et la mère de la malade sont décédés. Ils n'avaient pas d'histoire hémorragique.

Son frère est mort à 5 ans d'une hémorragie après amygdalectomie.

Dans les familles maternelle et paternelle il n'y a pas d'antécédent hémorragique net.

En 1956 un bilan pratiqué chez un oncle et un cousin maternel est normal (plaquettes, T.S., T.C., temps de Quick et T.G.T.).

OBSERVATIONS Nos 3 et 4

BIGGS R. — *British J. of Haemat.*, 1956, 2, 412-420.

Observation clinique.

Il s'agit de deux jumelles âgées de 10 ans qui depuis leur naissance sont sujettes à des épistaxis.

L'une a saigné abondamment après amygdalectomie, ce qui a nécessité une transfusion ; l'autre après une extraction dentaire.

Le trouble est partiellement corrigé par la vitamine K₁.

Bilan de coagulation.

- T.C. normal : 5' 30" à 9' 30".
- C.P. (20 à 22 % de prothrombine résiduelle) légèrement anormale.
- Temps de Quick allongé : 29" à 42" (T = 17").
- Temps de prothrombine en deux temps : taux variant de 40 % à 68 %.
- Temps de Stypven-lécithine allongé : 9" (T = 6").
- T.G.T. : génération de la thromboplastine retardée et réduite par trouble sérique (20 % de thromboplastine formée à la sixième minute).

1'	2'	3'	4'	5'	6'
2 %	4 %	5 %	6 %	8 %	20 %

Essais de correction in vitro.

Du temps de Quick : il était corrigé par 10 % de plasma témoin et de sérum témoin ; il ne l'était pas par la même quantité de plasma d'un malade à la pindione.

Du T.G.T. sérique : il était corrigé par 10 % d'un sérum d'hémophile B. Il ne l'était pas par 10 % d'un sérum de malade à la pindione, ni par 10 % d'un sérum de déficit en vitamine K ; il ne l'était que partiellement par 10 % de sérum du malade de TELFER (cas n° 2) et par 10 % de sérum d'hypoconvertinémie.

Dans le cadre du T.G.T. le sérum du malade ne corrige qu'imparfaitement le T.G.T. d'un hémophile B. (10 % du sérum de la malade ajouté à 90 % de sérum d'un hémophile B donnent une activité de 60 %).

L'étude familiale n'est pas faite.

OBSERVATION N° 5

SCHULTZE H., SCHWICK G., SACHS, IHRINGER. — *Medizinische*, 1956, **15**, 578-581.

SCHULTZE, SCHWICK. — *Blut*, 1957, **3**, 233-245.

Observation clinique.

Une petite fille nouveau-née (M. A.), présente à l'âge de 2 jours une hémorragie ombilicale qui nécessite une ligature du cordon. L'hémorragie reprend deux jours après : l'enfant reçoit de la vitamine K, du sang frais et de la fraction ACC 76. On fait alors le diagnostic de maladie hémorragique du nouveau-né.

A l'âge de 10 jours, l'enfant ne saigne plus. Elle a 6 800 000 G. R. et 230 000 plaquettes. Le temps de saignement est de 30 secondes, le temps de coagulation de 24 minutes et le temps de Quick de 95 secondes (pour un témoin : 12").

Quelques jours après, les hémorragies ombilicales reprennent et l'enfant est transfusée trois fois.

A un mois survient un gros hématome sous-cutané épicroânien. Quelques jours plus tard, au cours d'un épisode infectieux avec pneumopathie bilatérale, l'incision de furoncles entraîne une hémorragie importante.

Au cours du quatrième mois, après des hématémèses, le nombre des globules rouges tombe à 1 980 000. L'enfant reçoit à nouveau du sang frais et de l'A.C.C. 76. Quelques jours après, les hématémèses récidivent tandis qu'apparaît une hémorragie diffuse au niveau des commissures labiales.

A quatre mois et demi apparaît une hémorragie cérébro-méningée. l'état de l'enfant s'aggrave rapidement ; elle meurt d'hémiplégie à l'âge de cinq mois.

Bilan de coagulation.

- T.S. normal - plaquettes normales - fibrinogène 2,80 g^o/₁₀₀.
- T.C. allongé entre 24' et 29'.
- Temps de Howell : 6' (N = 2').
- Temps de Quick de 95" à 580" (N = de 12" à 20").
- Taux de prothrombine vraie : 10 %.
- Taux de proaccélérine : 105 %.
- Taux de proconvertine (à l'aide d'un plasma d'hypoconvertinémie congénitale) : 100 %.
- Recherches d'anticoagulants circulants : négatives.
- Consommation de prothrombine perturbée : 60 % de prothrombine vraie résiduelle après 6 heures (N = 5 %).
- T.G.T. : test global perturbé (25 % de thromboplastine formée),
test plasmatique normal,
test sérique perturbé (24 % de thromboplastine formée).

Essai de correction in vitro.

Le temps de Howell et le temps de Quick sont corrigés par 1/5^e de plasma normal, de sérum normal, de plasma d'hypoconvertinémie congénitale, de plasma d'un hémophile A et d'un hémophile B.

Ils ne le sont pas par 1/5 de plasma aluminé.

Le T.G.T. sérique est partiellement corrigé à volume égal par du sérum d'hémophile B (58 % de thromboplastine formée) et par du sérum normal (60 % de thromboplastine formée).

Des mélanges avec le plasma et le sérum de M. Stuart font conclure à l'identité des deux déficits.

Etude familiale.

Il n'y a aucun antécédent hémorragique dans la famille. Aucun bilan de coagulation n'est pratiqué.

OBSERVATION N° 6

CROCKETT C. L., SHOTTON D., CRADDOCK G. C., LEAVELL B. S. — *Blood*, 1949, 4, 1298-1309.

HOUGIE, BARROW, GRAHAM. — *J. of Clin. Invest.*, 1957, 3, 485-496.

Observation clinique.

H. H..., une fillette de 5 ans, est hospitalisée pour investigation d'une tendance hémorragique apparue dès l'âge de 2 semaines.

Depuis cette date, elle présente des épistaxis graves, des hémartèses et des melaenas. Elle n'a jamais eu d'hémarthrose.

Elle fait une hématurie le jour de son hospitalisation. Son examen clinique est négatif à part l'existence d'hématomes anciens au niveau des membres inférieurs.

Bilan de coagulation en 1949.

— T.S. : 2' 30" - Tourniquet négatif - Plaquettes 388 000.

— T.C. allongé : de 11' à 48'.

— Temps de Quick allongé : de 62" à 92".

Essai de correction in vitro.

Le temps de Quick est corrigé par 1/2 de plasma vieilli, par 1/4 de sérum normal.

Les auteurs montrent ensuite à l'aide d'un test de génération de thrombine que le sérum de la malade manque d'un facteur qui accélère cette génération. Ils concluent à une hypoprothrombinémie.

Essai de correction in vivo.

La fillette reçoit, à titre expérimental, 15 ml de sérum témoin, puis 16 heures après 45 ml du même sérum. Grâce à ces injections le temps de Quick (65" au départ) s'abaisse jusqu'à 20", puis remonte et atteint 30", 24 heures après la deuxième injection.

Quelques mois plus tard, la fillette est hospitalisée à nouveau pour des hémorragies gingivales qui font découvrir des caries dentaires. Grâce à des perfusions de sang frais et de sérum pré et post-opératoires, l'extraction de six dents a lieu sans incident. Les suites sont simples.

En 1957 en publiant le cas de M. Stuart, HOUGIE, BARROW et GRAHAM reprennent l'étude biologique de la malade.

Temps de Quick allongé : 38", est corrigé par du sérum normal (13" 4) ne l'est pas par le plasma de M. Stuart.

Temps de Stypven est allongé.

T.G.T. sérique : il est perturbé et n'est pas corrigé par le plasma de M. Stuart.

OBSERVATION N° 7

BACHMANN, DUCKERT, FLUCKIGER, HITZIG, KOLLER. — *Thromb. diath. Haem.*, 1957, 1, 87-92 ; 1957, 1, 169-185.

Observation clinique.

Une fille, Delia B... est née à terme, sans incident ; aux 3^e, 5^e et 7^e jours après la naissance des hémorragies vaginales ainsi que des *melaenas* la font hospitaliser.

A l'entrée, elle est pâle et il existe au niveau du creux axillaire gauche un gros hématome en voie de résorption. Elle a 2 980 000 hématies et reçoit des transfusions et de la vitamine K.

Les temps de saignement et de coagulation sont très augmentés et le temps de Quick ne peut être mesuré.

Les jours suivants elle présente des hématémèses et des *melaenas*, son taux d'hémoglobine tombe à 27 % et il faut faire de nouvelles transfusions.

Quelques jours après, à l'âge de 20 jours, survient une hémorragie cérébrale. Elle est stoppée par des transfusions qui doivent être répétées tous les cinq à six jours. Néanmoins, à l'âge de 5 mois, survient une nouvelle hémorragie cérébrale.

A 1 an l'enfant est hydrocéphale et aveugle. Elle doit être transfusée hebdomadairement mais malgré tout des hémorragies gastro-intestinales surviennent.

Bilan de coagulation.

- *T.S.* très allongé - plaquettes normales.
- *T.C.* (selon BURKER) 34'.
- *Temps de Howell* : 12' 30".
- Fibrinogène : 3,50 g par litre.
- *Temps de Quick* : 86" correspondant à un taux de complexe prothrombinique de 4 %.
- Prothrombine vraie : 85 %.
- Proaccéléline : 100 %.
- Complexe proconvertine Stuart : 4 %.

Il n'existe pas d'anticoagulant circulant.

- *Consommation de prothrombine* perturbée : 60 % de prothrombine vraie résiduelle.
- *T.G.T.*
- | | 2' | 4' | 6' | 8' | 10' | 12' | 14' |
|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Global témoin | 25" | 14" | 12" | 12" | | | |
| Sérum malade | 80" | 60" | 36" | 32" | 31" | 30" | 35" |
- Test plasmatique : normal.
- *Temps de Stypven-lécithine* : 57", témoin : 8".
- *Taux de facteur Stuart* : entre 0 % et 1 %.

Essai de correction in vitro.

Le temps de Howell est corrigé par 1/10 de plasma d'hypoconver-
tinémie congénitale.

Le temps de Quick est corrigé par 1/10 de plasma d'hypoconver-
tinémie congénitale, le taux de complexe prothrombinique obtenu
étant de 45 %.

Le temps de Stypven-lécithine est corrigé par 1/10 de plasma
d'hypoconver-
tinémie congénitale.

Le T.G.T. sérique est corrigé par le sérum d'un hémophile B.

Il n'y a aucune correction mutuelle des temps de Quick, de pro-
convertine Stuart, de Stypven-lécithine, du T.G.T. sérique, par les
plasmas et les sérums de M. Stuart et de Michèle M... (obs. n°8).

Essai de correction in vivo.

Après 100 ml de sang frais (le malade pesant alors 12 kg) :

- le taux de proconvertine Stuart atteint 40 %, il est de 20 %
24 heures après,
- le taux de facteur Stuart atteint 10 %. Il est de 3 % 24 heures
après, ensuite ces taux baissent progressivement et parallè-
lement : 6 à 8 jours après la transfusion, de nouvelles hémorra-
gies spontanées apparaissent.

Etude familiale.

Les parents sont consanguins (cinq générations auparavant leurs
ancêtres étaient deux frères). Ils n'ont aucun trouble hémorragique.
Ils ont une autre fille qui est en bonne santé.

Deux sœurs de la grand-mère maternelle ont une tendance hémor-
ragique augmentée (coupures saignant longtemps).

2. Le père et la mère sont hétérozygotes : le père a 69 % de facteur
Stuart, et la mère 33 %.

Le taux de la sœur de la malade est de 30 %.

D'autres membres de la famille ont un taux abaissé :

Du côté maternel :

- la grand'mère 59 ‰,
- sa sœur 41 ‰,
- l'oncle 60 ‰,
- la tante . . . 51 ‰,
- un cousin . . 41 ‰.

Du côté paternel :

- deux oncles (50 ‰ et 51 ‰).

OBSERVATION N° 8

BEAUMONT, BERNARD Jean. — *La Presse Méd.*, 1952, **60**, 1496-1499.

CAEN J., BEAUMONT J. L., BERNARD J. — *Rev. Franç. d'Et. Clin. Biol.*, 1958, **3**, 161-163.

CAEN J., LARRIEU M. J., BERBARD J. — *Pathol. Biol.*, 1959, **7**, 2525-2530.

Observation clinique.

Michèle M..., naît le 15-3-1952, à terme et normalement.

Le 4^e jour : hémorragie des lèvres, puis ecchymoses sur tout le corps.

Le 7^e jour : hémorragies ombilicales et rectales avec anémie à 1 840 000.

L'enfant est transfusée, les hémorragies s'arrêtent, puis reprennent le 22^e jour et cessent après une nouvelle transfusion. Nouvelles hémorragies à 8 semaines : intestinales et nasales, nécessitant des transfusions, s'arrêtant puis reprenant à nouveau.

Au total l'enfant reçoit 20 transfusions de 20 à 60 ml de sang frais en trois mois et demi.

Bilan de coagulation en 1952.

- Plaquettes normales.
- Fibrinogène : 3 g/litre.
- T.S. allongé : 8'.
- T.C. allongé : 20', rétraction normale.
- Temps de Howell allongé : supérieur à 8'.
- Temps de Quick très allongé : supérieur à 68".
- Temps de Ware et Seegers presque normal indiquant une

quantité de thrombine formée normale, mais un ralentissement de la vitesse de formation.

— C.P. en deux temps troublée (taux de 50 %, 4 heures après coagulation).

— Temps de thrombine normal.

Il n'y a pas d'anticoagulant circulant.

Essai de correction in vitro.

L'allongement du temps de Quick du plasma du malade est corrigé par :

1/10 de plasma normal (il passe de 65 " à 17 "),

1/10 de sérum normal (il passe de 65 " à 13 ").

Mais il n'est pas corrigé par :

1/10 de plasma dicoumariné (il reste à 60 "),

1/10 de sérum sulfaté (il reste à 84 ").

Le plasma du malade ajouté au 1/10 corrige aussi bien du plasma vieilli, que ne le fait le plasma normal, mais il ne corrige pas du plasma dicoumariné, du plasma sulfaté, ni du plasma filtré.

Du sérum normal ajouté au 1/10 corrige parfaitement la vitesse de formation de thrombine du plasma du malade. S'il est ajouté au 1/50, la quantité de thrombine formée est normale et seule est ralentie la vitesse de la formation de la thrombine : le facteur manquant paraît donc jouer plus sur la vitesse de formation de la thrombine que sur la quantité de thrombine formée.

Suite de l'histoire clinique.

Pendant six ans, de 1952 à 1958, l'enfant est transfusée deux fois par semaine. Ces transfusions ne sont interrompues qu'à deux reprises, ce qui entraîne alors des hémorragies cérébro-méningées et rétinienes.

Nouveau bilan de coagulation en 1958.

— Temps de Quick allongé : 51 " (T = 13 ").

— Les dosages différentiels indiquent des temps normaux pour la prothrombine (22 " pour 21 ") et la proaccélérine (28 " pour 25 "), mais un temps très allongé pour le complexe proconvertine Stuart (82 " pour 26 ").

— Le temps de céphaline est un peu allongé (22 " pour 14 "), de même que le temps de Stypven (dilution au 1/5 000) qui est de 29 " pour 22 ".

— La C.P. dans le sérum est troublée (temps à 15 " au lieu de 1').

- Le T.G.T. sérique est perturbé : 45 " à la 10^e minute pour un témoin à 18 ".

	2'	4'	6'	8'	10'
Sérum malade ...	80 "	70 "	55 "	48 "	45 "
Sérum témoin ...	73 "	30 "	18 "	16 "	18 "

- Le taux du facteur Stuart est de 3 %.

Etude des corrections in vivo.

En 1958, la fillette reçoit, à titre expérimental, 250 ml de sang complet qui stoppent ses hémorragies spontanées pendant 8 jours. Son taux de facteur Stuart s'élève alors de 3 % à 8 % et son taux de complexe prothrombinique de 8 % à 15 %. Au bout de quelques jours, ces effets biologiques disparaissent.

Elle reçoit également 180 ml de plasma dont l'effet est pratiquement identique à celui des 250 ml de sang.

Les auteurs étudient également l'action de 40 ml de la fraction P.P.S.B. équivalent à 480 ml de plasma. Immédiatement après l'injection, le taux de facteur Stuart s'élève de 3 % à 50 %, celui du complexe prothrombinique passant de 10 à 80 % tandis que le test de génération de la thromboplastine se normalise. Ces effets diminuent bientôt : à la 48^e heure le taux de facteur Stuart n'est plus que de 10 % et celui du complexe prothrombinique de 35 %. Il subsiste encore une correction partielle du test de génération de la thromboplastine à la 72^e heure.

Les auteurs concluent que la demi-vie du facteur Stuart est d'environ 40 heures.

Etude familiale.

Enquête familiale clinique :

Aucun membre de la famille ne présente un syndrome hémorragique.

Enquête biologique :

Le père et la mère ont un T.S., un T.C., un temps de Quick normaux, leur taux de facteur Stuart est normal, de même que celui de la malade.

Un cousin, doublement germain (fils du frère du père et de la sœur de la mère) a été trouvé normal.

OBSERVATION N° 9

HAGEN P. S., WATSON C. J. — *Journ. Lab. Clin. Méd.*, 1948, **33**, 542-554.

FRICK P. G., HAGEN P. S. — *J. Lab. Clin. Méd.*, 1953, **42**, 212-223.

GONYEA L. M., KRIVIT W. — *J. Lab. Clin. Méd.*, 1958, **51**, 398-409.

Observation clinique.

J. L..., une jeune fille de 20 ans est suivie depuis dix ans par HAGEN et WATSON quand ils publient son observation en 1948.

Depuis l'âge de 2 ans, elle présente des épistaxis, des ecchymoses superficielles et profondes, des hématomes, le tout d'apparition spontanée ou provoquée. Il y a également quelques pétéchie ; des métrorragies abondantes ont entraîné une anémie à 1 500 000 G R et fait pratiquer une hystérectomie.

La vitamine K n'a aucun effet sur les hémorragies ; des transfusions hebdomadaires diminuent la tendance hémorragique mais ne l'enrayent pas totalement.

L'examen clinique est négatif. Les examens de laboratoire, autres que le test de coagulation, sont normaux ; on note cependant un test hépatique de floculation positif (céphaline-cholestérol), et qu'il existe une cryoglobuline.

En 1953, FRICK et HAGEN publient la suite de l'histoire clinique. Depuis quatre ans la malade a présenté des hématomes sous-cutanés et intramusculaires, et à plusieurs reprises, des douleurs abdominales attribuées à des hémorragies intra-péritonéales au cours de l'ovulation.

Bilan de coagulation en 1948 (HAGEN et WATSON).

- Plaquettes en nombre normal.
- T.S. allongé une fois sur deux (jusqu'à 37').
- T.C. allongé six fois sur dix (jusqu'à 55').
- Temps de Howell allongé : 12' (T = 2').
- Taux de fibrinogène normal.
- Temps de Quick constamment allongé : de 47" à 81" (T = 11").
- Temps de thrombine normal.

Essai de correction in vitro.

Le temps de Quick est corrigé par du plasma témoin conservé (17" 5) ce qui élimine un déficit en facteur labile.

Il l'est beaucoup moins par le plasma d'un malade au dicoumarol (26" 5).

Les auteurs concluent donc à une hypoprothrombinémie.

Bilan de coagulation en 1953 (FRICK et HAGEN).

- T.S. allongé : 14' (T = 2' à 6') lacet négatif.
- T.C. allongé : 31' (T = 12' à 20').
- Temps de Howell allongé : 10'.

- *Temps de Quick* allongé : 67'' 5.
- C.P. normale.
- T.G.T. la quantité de thrombine formée est normale mais sa formation est retardée (15', celle du témoins étant de 3' à 4').

Essai de correction in vitro en 1953.

Le *temps de Quick* est corrigé par un volume égal de plasma normal ; il ne l'est pas par des quantités égales de plasma sulfaté ou de sérum sulfaté.

Le *test de génération de la thrombine* est corrigé par du sérum témoin mais il ne l'est pas par du sérum sulfaté.

Les auteurs concluent donc en un défaut de facteur stable.

Bilan de coagulation en 1958 (GONYEA et KRIVIT).

Ils confirment les données des précédents auteurs et apportent de nouveaux résultats.

- *Temps de céphaline* allongé : 94" (T = entre 27" et 42").
- *Temps de Stypven* allongé : 69" 1 (T = inférieur à 37").
- *Temps de Stypven-céphaline* allongé : 15" 2 (T = 7" 5).
- Dosage de proconvertine (à l'aide d'un plasma d'hypoconvertinémie) : taux normal.
- T.G.T. test global perturbé.

	1'	2'	3'	4'	5'	6'
Global témoin ..	60"	20"	15"	15"	15"	
Global malade ..	60"	60"	60"	60"	60"	40"

Test plasmatique normal,

Test sérique perturbé.

Essai de correction in vitro en 1958.

Le *temps de Quick* est corrigé par un plasma d'hypoconvertinémie (18") il ne l'est pas par le plasma de M. Stuart (55").

Le *temps de Stypven* est corrigé par un plasma d'hypoconvertinémie (33"), il ne l'est pas par le plasma de M. Stuart.

Le T.G.T. sérique est corrigé par un sérum d'hémophile B.

Etude familiale.

Il n'y a pas de notion de mariage consanguin Cliniquement, une arrière-grand-mère a présenté un syndrome hémorragique, la mère de la malade fait facilement des ecchymoses, sa sœur a eu un *melaena* à l'âge de 2 ans.

Biologiquement, la mère de la malade a un temps de Quick allongé (16"), de même que son frère et sa sœur ; ils ont tous trois un léger retard dans le test de génération de la thrombine.

En 1955, QUICK, PISCIOTTA et HUSSEY examinent une sœur de la malade dont le temps de Quick est allongé (14" pour un T : 12"). Son mari a un temps de Quick à 12" ; elle a quatre enfants. Trois d'entre eux ont le même allongement du temps de Quick (14"), celui du quatrième est normal.

Aucun d'eux ne présente de trouble hémorragique.

OBSERVATION N° 10

HORDER M. H. — *Acta Haem.*, 1958, 19, 30.

HORDER M. H. — *Klin. Woch.*, 1959, 443-445.

Observation clinique.

Il s'agit d'une jeune fille, sans antécédent pathologique, dont l'histoire hémorragique débute à 14 ans lors de l'apparition des premières règles qui sont hémorragiques ; elles entraînent une anémie qui fait transfuser la malade. Par la suite, des ménorragies surviennent régulièrement et en quatre ans on pratique quinze transfusions.

A 27 ans un épisode abdominal aigu fait entreprendre une laparotomie exploratrice par crainte d'une grossesse extra-utérine : on découvre une hémorragie du corps jaune, isolée.

Dans les suites opératoires apparaît un hématome sous cutané dans la région cervicale ; c'est alors que l'on pense à une diathèse hémorragique.

Bilan de coagulation.

- T.C. : 9' 40" (N = 9').
- Temps de Howell : 3' 20" (N = 2' 30").
- Fibrinogène : 3,20 g /₁₀₀.
- *Thromboélastogramme* r : 44 (N = inférieur à 22).
r + k : 66 (N = inférieur à 34).
- *Temps de Quick* allongé correspondant à un taux de complexe prothrombinique de 9 %.
prothrombine vraie : 108 %.
proaccéléline : 100 %.
- *Complexe proconvertine Stuart* : 4 %.
proconvertine : 156 % (à l'aide d'un plasma d'hypoconvertinémie congénitale).

- C.P. perturbée : 100 % de prothrombine résiduelle après une heure (N = 4 à 12).
- T.G.T. pathologique (résultats non publiés).
- Temps de céphaline : 2' 20" (T = 40").
- Temps de Stypven : 46" (T = 8").

Essais de correction in vitro.

Le temps de Quick est corrigé par un volume égal de plasma normal, de sérum normal, de plasma et de sérum d'hypoconvertinémie congénitale.

Il ne l'est pas par le plasma de M. Suart.

Etude familiale.

Il n'y a pas de trouble hémorragique.

Les bilans de coagulation pratiqués aux membres de la famille sont négatifs.

OBSERVATIONS N^{os} 11 et 12

CHEVALLIER, BERNARD J., FIEHRER. — *Le Sang*, 1955, **26**, 650-669.
CHEVALLIER, BERNARD J., BILSKY-PASQUIER. — *Le Sang*, 1959, **30**, 525-534.

Observations cliniques.

Cor... Dante, Italien du Nord, homme de 29 ans, a présenté dans l'enfance quelques saignements minimes ; epistaxis assez fréquentes et une petite plaie mentonnière ayant saigné à 4 ans.

A 18 ans : hématome traumatique du psoas à la suite d'un match de football.

A 22 ans : nouvel hématome du psoas, apparu dans les mêmes conditions et accompagné d'une paralysie crurale.

A 29 ans : hématome du psoas consécutif au lever d'un sac de ciment, persistant pendant deux mois, accompagné d'hématuries importantes.

La vitamine K naturelle ou synthétique n'a aucun effet, les transfusions de sang frais ont une faible action. Donc il s'agit d'hémorragies provoquées par des traumatismes importants. Seules, de très grandes quantités renouvelées de plasma donnent une correction satisfaisante mais passagère, du temps de Quick.

Fer... Joseph, homme de 31 ans, cousin germain maternel du précédent.

Ses antécédents hémorragiques débutent à 20 ans : une coupure des téguments du genou gauche nécessite quatre points de suture. En enlevant les points, une hémorragie importante apparaît, nécessitant huit transfusions en huit jours, le chirurgien devant intervenir quatre fois pour assurer l'hémostase. Il existe pendant ce temps quelques saignements hémorroïdaires intermittents.

A 28 ans, une chute de bicyclette entraîne un hématome au niveau de l'ancienne blessure. L'incision de cet hématome entraîne une hémorragie qui dure dix jours et nécessite une transfusion.

A 30 ans une avulsion dentaire est suivie d'un saignement important qui s'arrête spontanément au bout de quatre jours.

Bilan de coagulation en 1955.

- T.S. : l' lacet négatif - plaquettes 216 000.
- T.C. modérément allongé : 26' (T = 17').
- Temps de Howell : 6' (T = 3').
- Temps de Quick : 31" (T = 11") ; le taux de prothrombine correspondant est de 13 %.
- C.P. : 33" (T = 40") selon la technique de Quick ou selon celle de Soulier, la C.P. est toujours sensiblement normale.
- T.G.T. : par les auteurs, selon la technique de BIGGS et MACFARLANE, modifiée par KOLLER : le temps d'incubation est allongé, chez un des malades, mais avec une activité de thromboplastine formée normale. Par KOLLER : T.G.T. sérique perturbé.

Essai de correction in vitro, en 1954.

Le temps de Quick est corrigé par du sérum (ce qui élimine un déficit en prothrombine et en proaccéléline. Il n'est pas corrigé par du plasma sulfaté.

Il s'agit donc d'un déficit en « proconvertine ».

Les deux malades ne se corrigent pas.

Bilan de coagulation en 1959.

- T.C. légèrement allongé (16' à 25').
- Thromboélastogramme : allongement de r.
- Temps de Quick : 45" (T = 12").
- Temps de Stypven-céphaline allongé : 25" (T = 10").
- Taux de prothrombine vraie et de proaccéléline normaux.
- Taux de complexe proconvertine-Stuart très abaissé.
- Taux de facteur Stuart : entre 5 % et 15 %.

- C.P. pratiquement normale (15 % de prothrombine vraie résiduelle).
- T.G.T. : le test sérique est fortement perturbé, au moins autant que celui d'un hémophile B.

Essai de correction in vitro en 1959.

Le temps de Quick des deux malades est corrigé par un plasma d'hypoconvertinémie congénitale dont le temps de Quick est de 36".

Leur temps de Stypven n'est pas corrigé par le plasma de la malade n° 7.

Le T.G.T. sérique est corrigé par le sérum d'un hémophile B.

Etude familiale.

Les deux malades sont cousins germains.

Leur père et leur mère n'auraient jamais saigné, un cousin aurait présenté des hémorragies dont le siège n'est pas précisé. La sœur de Dante Cor... a eu des métrorragies.

Aucun membre de la famille n'a un bilan de coagulation.

Il s'agirait cliniquement de deux malades hétérozygotes.

OBSERVATIONS N^{OS} 13 à 18

VAN BELLE. — *Parahemophilie. Thesis Utrecht, 1952.*

ROOS, VAN ARKEL, VERLOOP, JORDAN. — *Thromb. Diath. Haem.*, 1959, 3, 59-76.

Observation clinique.

En 1952, VAN BELLE décrit une famille dont le père et la mère sont cousins germains et dans laquelle six des douze enfants ont une diathèse hémorragique depuis la naissance.

Cette diathèse se manifeste par des hémorragies nasales et gingivales, des hématomes cutanés, des hématuries et des hémarthroses. Ces hémorragies entraînent, de temps à autre, une anémie plus ou moins marquée, et ne sont pas influencées par la vitamine K.

Les malades présentent : un T.C. légèrement allongé, un temps de Quick allongé, un taux de prothrombine bas (méthode en deux temps de WARNER), une diminution de la consommation de prothrombine, une correction des troubles par du sérum normal.

Le facteur manquant ayant les propriétés du facteur VII (adsorption par le phosphate tricalcique, conservation, thermo-sensibilité), l'auteur fait le diagnostic d'hypoconvertinémie.

En 1953, VAN BELLE publie une nouvelle étude de la famille.

Depuis 1952, l'hospitalisation des enfants pour hémorragies est devenue moins fréquente ; elle fut consécutive à un accident de motocyclette chez deux malades ; l'aînée des filles dut subir une hystérectomie pour des ménorragies. Les examens biologiques concluent à un déficit en facteur Stuart.

OBSERVATION N° 13

Observation clinique.

Jeune fille de 29 ans, chez qui des ménorragies ont fait pratiquer une hystérectomie.

Bilan de coagulation.

- T.S. : 2' - plaquettes 286 000, de morphologie normale - lacet négatif.
- T.C. légèrement allongé : 10' (N = 5' à 8' 30").
- Temps de Howell : 3', normal.
- Fibrinogène : 3,10 g $\frac{0}{100}$.

Il n'y a pas d'anticoagulant circulant.

- Temps de Quick allongé : 51" 2 (T = 15").
- Taux de prothrombine vraie : 80 %.
- Taux de proaccéléline : 100 %.
- Taux de complexe proconvertine Stuart : 4,2 %.
- Consommation de prothrombine perturbée : 44 % de prothrombine résiduelle.
- T.G.T. : test sérique perturbé (temps minimum 29" 8 - N = 10").
- Taux de facteur antihémophilique A : 105 %.
- Taux de facteur antihémophilique B : 44 %.
- Temps de Stypven-céphaline allongé : 24" (T = 10").
- Taux de facteur Stuart : 5 %.

Essais de correction in vitro.

Le temps de Quick est corrigé par 1/5 de plasma normal, de sérum normal, d'un sérum d'hypoconvertinémie congénitale, d'un sérum d'hémophile B. Il ne l'est pas par le plasma de la malade de BACHMANN (Delia B..., obs. n° 7), ni par du sérum normal chauffé 30' à 56° ou du sérum sulfaté.

La consommation de prothrombine est corrigée si, avant la coagulation, on ajoute au sang frais 1/10 de sérum normal.

Le T.G.T. sérique est corrigé par 1/2 de sérum témoin, d'un sérum d'hypoconvertinémie congénitale. Il ne l'est pas par le sérum de la malade de BACHMANN, ni par du sérum normal chauffé 30' à 56° ou du sérum sulfaté. Un mélange à volume égal avec un sérum d'hémophile dont le taux de facteur Stuart est normal, donne 70 % de thromboplastine formée.

OBSERVATION N° 14

Homme de 25 ans, frère de la précédente.

Bilan de coagulation.

- T.S. : lacet, plaquettes, taux de fibrinogène sont normaux.
- T.C. légèrement allongé : 9' 30".
- Temps de Howell : 3' 30".

Il n'y a pas d'anticoagulant circulant.

- Temps de Quick allongé : 48".
- Taux de prothrombine vraie et de proaccéléline : normaux.
- Taux de complexe proconvertine Stuart : 6 %.
- Consommation de prothrombine perturbée : 56 % de prothrombine résiduelle.
- T.G.T. : test sérique perturbé : temps minimum 21 " 8 (N = 10")
- Taux de facteur antihémophilique B : 52 %.
- Temps de Stypven-céphaline allongé : 25 ".
- Taux de facteur Stuart : 6,2 %.

Essais de correction in vitro.

Le temps de Quick est corrigé par 1/5 de plasma normal, de sérum normal, d'un sérum d'hypoconvertinémie congénitale, d'un sérum d'hémophile B. Il ne l'est pas plasma de la malade de BACHMANN ni par du sérum normal chauffé 30' à 56° ou du sérum sulfaté.

La consommation de prothrombine est corrigée par 1/10 de sérum normal ajouté avant la coagulation.

Le T.G.T. sérique est corrigé par 1/2 de sérum témoin. d'un sérum d'hypoconvertinémie congénitale. Il ne l'est pas par le sérum de la malade de BACHMANN, ni par du sérum normal chauffé 30' à 56° ou du sérum sulfaté.

Un mélange à volume égal avec un sérum d'hémophile B dont le taux de facteur Stuart est normal, donne une activité thromboplastinique normale.

OBSERVATION N° 15

Il s'agit d'un homme de 21 ans, frère des précédents.

Bilan de coagulation.

- T.S., lacet, plaquettes, taux de fibrinogène sont normaux.
- T.C. légèrement allongé : 9' 30".
- Temps de Howell : 3' 50".

Il n'y a pas d'anticoagulant circulant.

- Temps de Quick allongé : 45".
- Taux de prothrombine vraie et de proaccélélerine : normaux.
- Taux de complexe proconvertine Stuart : 4,6 %.
- Consommation de prothrombine perturbée : 56 % de prothrombine résiduelle.
- T.G.T. : test sérique perturbé : temps minimum 22" (N = 10").
- Taux de facteur antihémophilique B : 46 %.
- Temps de Stypven-céphaline allongé : 24" (T = 10").
- Taux de facteur Stuart : 5,1 %.

Essais de correction in vitro.

Le temps de Quick est corrigé par 1/5 de plasma normal, de sérum normal, d'un sérum d'hypoconvertinémie congénitale, d'un sérum d'hémophile B. Il ne l'est pas par le plasma de la malade de BACHMANN, ni par du sérum normal chauffé 30' à 56°, ni par du sérum sulfaté.

La consommation de prothrombine est corrigée si, avant la coagulation, on ajoute au sang frais 1/10 de sérum normal.

Le test sérique est corrigé par 1/2 de sérum témoin, d'un sérum d'hypoconvertinémie congénitale. Il ne l'est pas par le sérum de la malade de BACHMANN, ni par du sérum normal chauffé 30' à 56° ou du sérum sulfaté.

Un mélange volume à volume avec un sérum d'hémophile B dont le taux de facteur Stuart est normal, donne 60 % de thromboplastine formée.

OBSERVATION N° 16

Il s'agit d'un jeune homme de 18 ans, frère des précédents.

Bilan de coagulation.

- T.S., lacet, plaquettes, taux de fibrinogène sont normaux.
- T.C. légèrement allongé : 9'.
- Temps de Howell : 3' 40".

Il n'y a pas d'anticoagulant circulant.

— Temps de Quick allongé : 59".

— Taux de prothrombine vraie et de proaccélélerine : normaux.

— Taux de complexe proconvertine Stuart : 4,2 %.

— Consommation de prothrombine perturbée : 45 % de prothrombine résiduelle.

— T.G.T. : test sérique perturbé : temps minimum 21" 5 (N=10").

— Taux de facteur antihémophilique B : 94 %.

— Temps de Stypven-céphaline allongé : 24" (N = 10").

— Taux de facteur Stuart : 5,2%.

Essais de correction in vitro.

Le temps de Quick est corrigé par 1/5 de plasma normal, de sérum normal, d'un sérum d'hypoconvertinémie congénitale, d'un sérum d'hémophile B. Il ne l'est pas par la plasma de la malade de BACHMANN, ni par du sérum normal chauffé 30' à 56° ou du sérum sulfaté.

La consommation de prothrombine est corrigée par 1/10 de sérum normal ajouté au sang frais avant la coagulation.

Le T.G.T. sérique est corrigé par 1/2 de sérum témoin, d'un sérum d'hypoconvertinémie congénitale. Il ne l'est pas par le sérum de la malade de BACHMANN, ni par du sérum normal chauffé 30' à 56° ou du sérum sulfaté.

Un mélange volume à volume avec un sérum d'hémophile B dont le taux de facteur Stuart est normal, donne une activité thrombo-plastinique normale.

OBSERVATION N° 17

Il s'agit d'un garçon de 15 ans, frère des précédents.

Bilan de coagulation.

— T.S., lacet, plaquettes, taux de fibrinogène sont normaux

— T.C. allongé : 11' 30".

— Temps de Howell : 3' 15".

Il n'y a pas d'anticoagulant circulant.

— Temps de Quick allongé : 47".

— Taux de prothrombine vraie et de proaccélélerine normaux.

— Taux de complexe proconvertine Stuart = 4 %.

— Consommation de prothrombine perturbée : 32 % de prothrombine résiduelle.

— T.G.T. : test sérique perturbé : temps minimum 19" 2 (N=10").

- Taux de facteur antihémophilique B : 80 %.
- Temps de Stypven-céphaline allongé : 28 " (N=10").
- Taux de facteur Stuart : 6 %.

Essais de correction in vitro.

Le temps de Quick est corrigé par 1/15 de plasma normal, de sérum normal, d'un sérum d'hypoconvertinémie congénitale, d'un sérum d'hémophile B. Il ne l'est pas par le plasma de la malade de BACHMANN, ni du sérum normal chauffé 30' à 56° ou du sérum sulfaté.

La consommation de prothrombine est corrigée par 1/10 de sérum normal ajouté au sang frais avant la coagulation.

Le T.G.T. sérique est corrigé par 1/2 de sérum témoin, d'un sérum d'hypoconvertinémie congénitale. Il ne l'est pas par le sérum de la malade de BACHMANN, ni par du sérum normal chauffé 30' à 56° ou du sérum sulfaté.

Un mélange volume à volume avec un plasma d'hémophile B dont le taux de facteur Stuart est normal, donne un taux de thromboplastine formée voisin de 60 %.

OBSERVATION N° 18

Il s'agit d'une fillette de 10 ans, sœur des précédents.

Bilan de coagulation.

- T.S., plaquettes, taux de fibrinogène sont normaux.
- T.C. allongé : 10'.
- Temps de Howell : 3'.
- Il n'y a pas d'anticoagulant circulant.
- Temps de Quick allongé : 52".
- Taux de prothrombine vraie et de proaccélérine normaux.
- Taux de proconvertine Stuart : 3,2 %.
- Consommation de prothrombine perturbée : 64 % de prothrombine résiduelle.
- T.G.T. : test sérique perturbé - temps minimum 21 " 5 (N=10").
- Taux de facteur antihémophilique B : 35 %.
- Temps de Stypven céphaline allongé : 25 " (N=10").
- Taux de facteur Stuart : 5 %.

Essais de correction in vitro.

Le temps de Quick est corrigé par 1/5 de plasma normal, de sérum normal, d'un sérum d'hypoconvertinémie congénitale, d'un sérum d'hémophile B. Il ne l'est pas par le plasma de la malade de BACHMANN, ni par du sérum normal chauffé 30' à 56° ou du sérum sulfaté.

La consommation de prothrombine est corrigée par 1/10 de sérum normal ajouté au sang frais avant la coagulation.

Le T.G.T. sérique est corrigé par 1/2 de sérum témoin, d'un sérum d'hypoconvertinémie congénitale. Il ne l'est pas par le sérum de la malade de BACHMANN, ni par du sérum normal chauffé 30' à 56° ou du sérum sulfaté.

Un mélange volume à volume avec un sérum d'hémophile B, dont le taux de facteur Stuart est normal, donne une activité thromboplastinique normale.

Etude familiale.

Etude clinique :

Les autres membres de la famille ne présentent pas de diathèse hémorragique.

Des parents, qui étaient cousins germains, sont nés treize enfants. Un d'entre eux est décédé en bas âge. Six présentent les troubles précédemment décrits. Les six autres sont apparemment en bonne santé.

Sur six générations examinées, il y a eu cinq mariages consanguins dont trois à la génération des parents des malades.

Il existe dans la famille une *femme atteinte d'alcaptonurie*. Elle ne présente pas de trouble hémorragique associé. Mariée à un de ses cousins, elle a eu quatre enfants et n'a transmis son trouble à aucun d'eux.

Etude biologique :

Elle a été pratiquée chez vingt sujets, dont le père, la mère les six frères et sœurs, les autres étant des parents proches.

- Le père et la mère ont des taux de facteur Stuart abaissés (68 et 62 %), leur temps de Quick est légèrement allongé (16" et 17") pour un témoin à 15", de même que leur temps de Stypven-céphaline (11" pour un témoin à 10"). On les considère donc comme hétérozygotes.
- Sept autres membres de la famille sont dans le même cas, dont cinq frères et sœurs. Les taux de facteur Stuart des hétérozygotes sont compris entre 82 % et 50 %, leur T.G.T. est en règle normal, mais des mélanges à parties égales de leur sérum avec le sérum des malades donnent une activité au T.G.T. de 75 %.

- Dix autres membres de la famille sont normaux : leur taux de facteur Stuart se situe entre 120 et 82 %. Leur temps de Quick est normal de même que leur temps de Stypven-céphaline. Parmi eux se trouve un frère des malades. Leur sérum pouvait corriger le T.G.T. de leurs parents malades quand on pratiquait des mélanges volume à volume.
- Une sœur ne peut être classée avec certitude. Elle a un taux de facteur Stuart de 75 %, avec un temps de Quick légèrement allongé, une diminution du taux de complexe proconvertine Stuart, mais elle corrige le trouble de T.G.T. sérique des malades.
- Parmi les dix sujets normaux, neuf corrigent le T.G.T. d'un hémophile B.
- Tandis que parmi les neuf hétérozygotes, quatre le corrigent et cinq ne la corrigent pas.
- La malade atteinte d'alcaptonurie est classée parmi les hétérozygotes.

OBSERVATIONS N^{os} 19, 20 et 21

BAKER S. J., BAKTHAVIJIAN A., JEEJEEBHOY K. N. — *Ind. J. Path. Bact.*, 1960, **111**, 168-179.

OBSERVATION N^o 19

Observation clinique.

J. M. R..., est un garçon de 20 mois, hospitalisé pour une toux avec température oscillante, évoluant depuis six semaines. Il est dyspnéique et présente des signes d'épanchement pleural droit, confirmé par une radiographie thoracique.

Il présente par ailleurs une anémie hypochrome avec un taux d'hémoglobine à 6,5 g %. Il a 15 000 globules blancs mm³ dont 94 % sont des neutrophiles.

La ponction pleurale ramène un liquide séro-hématique. Une radiographie, pratiquée alors, ne montre pas d'image pulmonaire parenchymateuse.

Un suintement hémorragique apparaissant au point de ponction et se prolongeant de nombreuses heures, on pratique un bilan de coagulation.

L'hémorragie est arrêtée par une transfusion de sang frais.

Peu de temps après la transfusion, les parents reprennent leur enfant contre avis médical.

Bilan de coagulation.

- T.S. allongé : 11' - lacet négatif.
- Plaquettes : 150 000.
- T.C. allongé : 15' (N=10').
- Temps de Quick : supérieur à 48 heures.
- Test de génération de la thrombine : anormal.
- T.G.T. : perturbé.

	1'	2'	3'	4'	5'	6'
Global témoin .	22 %	60 %	96 %	98 %	95 %	95 %
Global malade .	5 %	10 %	12 %	14 %	15 %	16 %

Essais de correction in vitro.

Le temps de Quick est corrigé par du sérum normal, du sérum d'hémophile B. Il ne l'est pas par le sérum de M. Stuart.

Le T.G.T. est corrigé par 1/2 de sérum normal, de sérum d'hémophile B. Il ne l'est pas par le sérum de M. Stuart.

Remarque : Le temps de Quick du malade est très long ; il est pratiquement normalisé par un volume égal de sérum normal.

Cet effet correcteur est partiellement aboli si l'on incube au préalable le sérum témoin dans un volume égal de thromboplastine diluée au 1/256 à 37° : l'effet correcteur diminue progressivement pour être nul après 13' d'incubation.

Si cette incubation a lieu à 4° C, l'effet correcteur n'est pas aboli, même après 30' d'incubation.

Les auteurs concluent qu'il existe un inhibiteur du facteur Stuart dans la thromboplastine cérébrale. Cet inhibiteur lipidique réagit avec le facteur X et rend impossible la coagulation. Il n'intervient pas quand le taux de facteur Stuart est normal, mais peut être mis en évidence quand ce taux est bas.

Etude familiale.

Il n'y a pas de notion de trouble hémorragique dans la famille. Aucun bilan de coagulation n'est pratiqué.

OBSERVATION N° 20

Observation clinique.

K. V..., une petite fille de 2 mois, est hospitalisée pour des convulsions durant depuis 24 heures — elle est apyrétique.

Sa calcémie est à 55 mg, mais elle n'a pas de signe clinique de rachitisme, et la cause de son hypocalcémie est obscure. On remarque

alors qu'un saignement local se produit après ponction veineuse et que le temps de coagulation est allongé (19' 40"). L'hémorragie est arrêtée par une transfusion de sang frais et l'enfant quitte le Service.

Deux mois plus tard, âgée de 4 mois, la petite fille est à nouveau hospitalisée, moribonde — elle a un purpura généralisé et une bronchopneumonie.

On fait le bilan de coagulation à l'entrée mais l'enfant meurt quelques heures après. L'autopsie ne peut être pratiquée.

Bilan de coagulation.

- T.S. allongé : 60' - tourniquet négatif - 123 000 plaquettes.
- T.C. allongé : 100'.
- Temps de Quick allongé.
- Test de génération de la thrombine perturbé.
- T.G.T. perturbé.

	1'	2'	3'	4'	5'	6'
Global témoin .	22 %	60 %	96 %	98 %	95 %	95 %
Global malade .	15 %	20 %	24 %	32 %	38 %	34 %

- Temps de Stypven allongé : 90 % (N=10').

Essais de correction in vitro.

Le temps de Quick n'est pas corrigé par le sérum de M. Stuart, ni par celui de J.M. R... (obs. n° 19).

Le T.G.T. n'est pas corrigé par le sérum de J. M. R..., ni de M. Stuart. Il l'est par du sérum normal et du sérum d'hémophile B.

Remarque : Pour l'interprétation du temps de Quick extrêmement allongé, les auteurs arrivent à la même conclusion que dans le cas précédent.

Etude familiale.

Le bilan de coagulation du père et de la mère est normal.

OBSERVATION N° 21

Observation clinique.

La petite P. B..., âgée de 1 mois et demi est hospitalisée parce qu'elle a des convulsions depuis trois heures.

A l'examen l'enfant est très pâle, elle a une contracture des membres et une raideur de la nuque. La grande fontanelle est bombée et tendue ; on note de nombreuses ecchymoses sur les cuisses, les bras, le thorax.

Une ponction lombaire ramène un liquide très hémorragique. L'enfant reçoit des sédatifs, est transfusée, puis guérit. Elle quitte l'hôpital et ses parents ne donnent pas de ses nouvelles.

Bilan de coagulation.

- T.S. normal : 5' - tourniquet négatif - 280 000 plaquettes.
- T.C. normal : 10'.
- *Temps de Quick* allongé : 65".
- *Test de génération de la thrombine* : anormal.
- T.G.T. : anormal.

Essais de correction in vitro.

Le plasma de la malade ne corrige pas le temps de Quick de J. M. R... (obs. n° 19).

Son sérum ne corrige pas le T.G.T. du même malade.

Etude familiale.

La mère de la malade a eu deux autres enfants morts à 9 ans et à 1 an de cause inconnue.

Aucun bilan n'a été pratiqué.

OBSERVATIONS Nos 22, 23 et 24

TRIGINER J. — *Annales de Medicina*, 1961, 47, 198-201.

Observations cliniques.

Il s'agit de trois enfants qui font, pour des contusions minimales des hématomes sous-cutanés, qui saignent après avulsions dentaires et après coupures.

Bilan de coagulation.

- T.C. augmenté.
- Temps de Quick allongé : entre 30" et 40" (T=14").
- T.G.T. test global perturbé, à part trouble du test sérique.
- *Temps de Stypven-céphaline* (sur plasma lyophilisé) allongé.

Essais de correction in vitro.

Le temps de Quick n'est pas corrigé par un plasma normal.

Le temps de Stypven est corrigé par un plasma d'hypoconvertinémie congénitale.

Etude familiale.

Non pratiquée.

OBSERVATION N° 25

RABINER F., KRETCHMER N. — *Brit. J. Haemat.*, 1961, 7, 99.

Observation clinique.

S. K... est un écolier de 6 ans dont l'histoire hémorragique a débuté à 1 an par une hémorragie gingivale importante provoquée par une poussée dentaire.

Il présente depuis cette date de nombreuses hémorragies, d'abondance moyenne — hématuries, *melaenas*, purpura et épistaxis.

Bilan de coagulation.

- T.C. allongé : 18'.
- Temps de Quick allongé : 30".
- Proaccélérine : 74 %.
- Facteur antihémophilique A : 100 %.
- Facteur antihémophilique B : 100 %.
- Temps de Stypven-céphaline allongé : 15'' 3 (T=10").
- Dosage de facteur Stuart à l'aide du temps de Quick modifié : moins de 10 % ; à l'aide du T.G.T. sérique : moins de 10 %.
- C.P. temps de Quick du sérum : moins de 10 % de prothrombine résiduelle, dosage de prothrombine vraie résiduelle : 62 %.
- T.G.T. test sérique perturbé.

	2'	4'	6'
Global témoin ...	32" 6	17" 2	10" 6
Sérum malade ...	53" 6	45" 4	44" 8

Etude familiale.

Cliniquement : aucun des membres de la famille n'a de syndrome hémorragique.

Biologiquement : le père a un T.C. allongé (18'), un temps de Quick très légèrement allongé 12" (T=11"). Son taux de facteur Stuart mesuré à l'aide du temps de Stypven-céphaline est de 25 %, mesuré à l'aide du T.G.T. il est de 10 %.

Sa C.P. est troublée (48 % de prothrombine résiduelle), son T.G.T. sérique est troublé.

	2'	4'	6'
Global témoin ...	32" 6	19" 2	10" 6
Sérum E. K. ...	52"	51"	54"

1/10 de son sérum corrige le temps de Quick de son fils, mais non son T.G.T.

La mère J. K... a un T.C. normal (18'), un temps de Quick normal — elle n'a pas de trouble du T.G.T. sérique ni de la consommation de prothrombine — son taux de facteur Stuart est de 50 % si on l'évalue grâce au temps de Stypven-céphaline et de 80 % selon le T.G.T. — elle corrige le T.G.T. de son fils.

La sœur du malade a un bilan normal — son taux de facteur Stuart mesuré à l'aide du temps de Stypven-céphaline et de 90 % ; s'il est évalué à l'aide du T.G.T., il est de 60 %.

Les auteurs étudient ensuite l'effet correcteur de fractions obtenues par électrophorèse sur gel d'amidon.

Le temps de Quick du malade est corrigé par les fractions *alpha* 1 et 2 du sérum normal et du sérum du père, de la mère et de la sœur du malade.

Le T.G.T. sérique du malade est corrigé par les fractions *alpha* 1 *alpha* 2 et *bêta* d'un sérum normal, du sérum de la mère et de la sœur du malade. Il ne l'est pas par les fractions *alpha* 1, *alpha* 2 et *bêta* du sérum de son père.

Essai de correction in vitro.

Le temps de Quick est corrigé par 1/3 de plasma normal, 1/4 de sérum normal, par 1/3 de plasma d'hypoconvertinémie congénitale. Il ne l'est pas par du sérum adsorbé ou du sérum de M. Stuart.

Le temps de Stypven-céphaline est corrigé par 1/5 de sérum normal. Il ne l'est pas par le plasma de M. Stuart (17" 6).

La consommation de prothrombine se normalise si l'on ajoute au sang du malade 1/10 de sérum normal.

Le T.G.T. sérique est corrigé par 1/3 de sérum normal.

OBSERVATION N° 26

MATOUSCHEK E., MARX R. — *Urol. Int.*, 1961, **12**, 339-357.

Observation clinique.

Il s'agit d'un homme de 60 ans opéré d'un adénome prostatique.

Dans ses antécédents personnels on relève : des épistaxis survenant, depuis l'enfance, deux interventions (appendicite à 10 ans et hernie inguinale à 52 ans) avec des suites simples, sans hémorragie, mais à 58 ans il présente des hématémèses et un saignement de la plaie opératoire dans les suites d'une intervention pour éviscération. L'intervention pour adénome a lieu normalement. Vingt-quatre

heures après, survient une hémorragie de la plaie opératoire et l'on découvre un gros hématome de la paroi. Le malade reçoit plusieurs transfusions de sang frais. Une nouvelle hémorragie locale survient au deuxième jour, accompagnée d'hématuries. On fait alors au laboratoire le diagnostic de déficit en facteur Stuart. Malgré de nombreuses transfusions, de la vitamine K, les hémorragies persistent, des hématémèses surviennent et le malade meurt quatre jours après son intervention dans l'hyperthermie et l'urémie.

Bilan de coagulation.

- 200 000 plaquettes.
- T.C. : non publié.
- *Thromboélastogramme* : $r = 30$ (augmenté) - $k = 10$ - $Emx = 212$.
- *Temps de Quick* : 30" (T=15") correspondant à un taux de complexe prothrombinique de 36 %.
- Taux de prothrombine vraie : 78 %.
- Taux de proaccélélerine normal.
- Taux de complexe proconvertine Stuart abaissé.
- Taux de proconvertine : 80 %.
- T.G.T. : test plasmatique normal.
test sérique perturbé (temps minimum 42" à la 10^e minute) celui du témoin étant de 17" à la 8^e minute.
- *Taux de facteur Stuart* :
 - évalué à l'aide de plasma de bœuf filtré sur amiante : 11 %.
 - à l'aide d'un plasma de diathèse Stuart : 10 %.

Essai de correction in vitro et étude familiale non pratiqués.

OBSERVATION N° 27

FAYOS J. S., OUTEIRINO J., PANIAGUA G., GARCIA E. L., GUEDES J.K.
— *Revista clinica Española*, 1962, 84, 2, 80-87.

Observation clinique.

L'histoire de Teofila O., débute à l'âge de 7 ans par des épistaxis survenant par intermittence durant une période de trois mois et nécessitant de nombreuses transfusions.

A 10 ans, elle fait une hémorragie labiale d'origine traumatique qui s'arrête au bout d'un mois après de nombreuses transfusions.

A 12 ans, apparaissent des métrorragies qui durent deux mois et cèdent à des transfusions.

Jusqu'à 15 ans, des métrorragies d'abondance variable surviennent, nécessitant des transfusions. Devant leur persistance on pratique une hystérectomie ; dans les suites opératoires surviennent des hématuries.

Depuis la jeune fille a eu quelques gingivorragies, quelques hématuries et quelques hématomes traumatiques qui ont imposé des transfusions.

C'est alors qu'elle est venue consulter.

A l'entrée, il s'agit d'une jeune fille légèrement pâle, présentant un hématome au niveau du tiers inférieur de la jambe droite.

Bilan de coagulation.

- T.S. : 2' ; fragilité vasculaire normale - plaquettes : 278 000.
 - T.C. allongé : 18' ; rétraction du caillot : normale.
 - Temps de Quick allongé : 40" (T=15") correspondant à un taux de prothrombine de 11,5 %.
 - Taux de prothrombine vraie : 93 %.
 - Taux de proaccélérine : 92 %.
 - Taux de proconvertine Stuart : 28 %.
 - Temps de thrombine : 25" (T=29").
 - T.G.T. : test global et test sérique perturbés.
- | | 2' | 3' | 4' | 6' | 8' |
|------------------|------|-------|-------|-------|------|
| Global témoin... | 45 % | 100 % | 100 % | 100 % | 90 % |
| Global malade .. | 10 % | 38 % | 30 % | 28 % | |
| Plasma malade .. | 20 % | 100 % | 90 % | 90 % | 90 % |
| Sérum malade .. | 10 % | 38 % | 30 % | 24 % | |
- Temps de Stypven allongé : 18" (T=8").
 - Temps de Stypven-céphaline allongé : 13" (T=5" 5).

Essais de correction in vitro.

Le temps de Quick est corrigé par 1/2 de plasma normal et de plasma vieilli, 1/4 de sérum normal, de sérum vieilli, 1/2 de plasma d'hémophile B. Il ne l'est pas par du plasma adsorbé et du sérum adsorbé.

Le T.G.T. sérique est corrigé par 1/2 de sérum d'un hémophile B dont le T.G.T. sérique est superposable à celui de la malade.

Etude familiale.

La grand-mère maternelle est morte d'une hémorragie du *post-partum*.

La malade n'a qu'une sœur qui, âgée de 12 ans, a des règles abondantes et n'a jamais eu d'autre histoire hémorragique. Son plasma corrige l'allongement du temps de Quick de la malade.

OBSERVATION N° 28

TUMAY S. B., BILGER M., BERKARDA B., DERMAN U. — *New Istambul Contribution to Medical Science*, 1963, 6, 50-57.

Observation clinique.

R... C., une fillette de 9 ans, est hospitalisée à la Clinique pédiatrique d'Istanbul pour des épistaxis survenant de temps en temps, depuis l'âge de 2 ans et demi et qui sont devenues plus fréquentes au cours du mois dernier.

Son examen clinique est négatif à part une ecchymose de la paupière supérieure gauche.

Les examens biologiques sont normaux sauf une anémie à 3 000 000.

Bilan de coagulation.

- Plaquettes : 150 000.
- T.S. : 2' ; pas de fragilité capillaire.
- T.C. : 11' et 14' ; rétraction du caillot : normale.
- Lyse des euglobulines : en cinq heures trente.
- Temps de Quick allongé : 56" (T=14") et 42" (T=12").
- Consommation de prothrombine : 55" (T=120"), donc légèrement troublée.
- Taux du facteur Stuart : 15 %.
- T.G.T. : test global perturbé.

	2'	3'	4'	5'	6'
Global témoin..	80 %	100 %	110 %	110 %	110 %
Global malade .	8 %	10 %	22 %	20 %	18 %

- Test plasmatique normal.
- Test sérique : perturbé.

Essais de correction in vitro.

Le temps de Quick : il est corrigé par 1/10 de plasma normal, de sérum normal, de plasma d'hémophile B. Il ne l'est pas par 1/10 de plasma sulfaté, 10 % de plasma de malade au dicoumarol.

Il n'y a pas de correction mutuelle avec le plasma de deux malades atteints de diathèse Stuart, Michèle M... (obs. n° 8) et M. Stuart.

Le T.G.T. est corrigé par 1/15 de sérum d'un hémophile B, il l'est par 1/2 de sérum normal. Il n'y a pas de correction par 1/2 de sérum de Michèle M... (obs n° 8), 1/5 de sérum du malade corrige le T.G.T. sérique d'un hémophile B.

Etude familiale.

Son père et sa mère ont des ecchymoses de temps à autre.

Il y a six autres enfants : trois sont morts d'hémorragie : un fils à 19 ans, deux filles à 9 ans et l'autre à 6 mois.

Deux filles ont des épistaxis de temps en temps.

Aucun bilan biologique n'est pratiqué.

OBSERVATIONS N°s 29 et 30

CADERAS DE KERLAU, IZARN, VIALA. — *Bull. Féd. Gyn. obst.*, 1961, 13, 4, 430-432.

M^{me} GAUTHIER F. — Thèse Montpellier, 1964.

OBSERVATION N° 29

Observation clinique.

Il s'agit d'une femme dont l'histoire hémorragique débute à l'âge de 20 ans : sept heures après l'accouchement normal, elle présente une hémorragie génitale importante (1 litre). On pratique alors un tamponnement hémostatique de l'utérus et la malade reçoit du sang et de la méthylergolbasine. Avant transfusion, un temps de Quick pratiqué est de 60", correspondant à un taux de complexe prothrombinique de 7 % ; il existe une anémie à 2 400 000 G.R.

La malade se stabilise, mais une semaine après, une nouvelle hémorragie génitale survient, entraînant un état de choc. Après des transfusions de sang, de fibrinogène et de plasma, l'état de la malade s'améliore. Un bilan de coagulation montre alors un déficit de facteur Stuart.

Les jours suivants, deux nouvelles hémorragies surviennent qui nécessitent du sang et du plasma.

La malade peut quitter la clinique obstétricale quarante jours après son accouchement.

L'année suivante, une nouvelle grossesse se déroule normalement. Dès le début de la dilatation, la malade reçoit une perfusion de plasma. L'accouchement s'effectue normalement et il n'y a pas d'hémorragie dans les suites de couches.

Bilan de coagulation.

- T.S. normal : 275 000 plaquettes.
- T.C. normal (10' - 12').
- Temps de Howel normal.
- *Test de tolérance à l'héparine*, légèrement perturbé :
7' pour 0,5 unités (T = 4').
14' pour 1 unité (T = 8').
- Fibrinogène : 2 g par litre.
- Fibrinolyse nulle.
- *Temps de Quick* : 61" correspondant à un taux de complexe prothrombinique compris entre 7 % et 9 %.
- *Taux de prothrombine vraie* : 38 %.
- Taux de proaccéléline : 100 %.
- *Taux de complexe proconvertine Stuart* : 16 %.
- Consommation de prothrombine normale.
- T.G.T. : test global et test sérique perturbés.

	2'	4'	6'	8'
Global T	54"	20"	11"	
Global malade.....	86"	63"	24"	19"
Plasma malade	30"	16"	12"	
Sérum malade	69"	44"	31"	22"

- *Temps de Stypven* : 21" (T = 13").
- *Temps de Stypven-céphaline* : 28" (T = 15").
- *Taux de facteur Stuart* : 20 %.

Essais de correction in vitro.

Non pratiqués.

OBSERVATION N° 30

Observation clinique.

M^{me} N..., sœur de la précédente, a présenté après une extraction dentaire une perte de sang abondante qui a nécessité une transfusion.

Elle est hospitalisée en 1962 pour un *melaena* avec anémie (hématocrite à 24 %). Son examen général est alors normal. Elle reçoit

quatre transfusions qui l'améliorent et stoppent les hémorragies digestives. Un bilan de coagulation fait faire alors le diagnostic de diathèse Stuart.

Un an après : nouveau *melaena* avec anémie : hématokrite : 24 %. La malade reçoit trois flacons de 500 ml de sang frais. Un examen radiologique montre des images de duodénite mineure pouvant être à l'origine du saignement. La malade quitte l'hôpital dix jours après son entrée.

Etude biologique.

- T.S. normal (4') ; 230 000 plaquettes.
- T.C. : 10'.
- Temps de Howell : 1' 30".
- Fibrinogène : 2,90 g par litre.
- Fibrinolyse nulle.
- *Temps de Quick* : 39" correspondant à un taux de complexe prothrombinique de 12 %.
- *Taux de prothrombine vraie* : 38 %.
- Taux de proaccéléline : 86 %.
- *Taux de proconvertine Stuart* : 27 %.
- Consommation de prothrombine normale.
- *Test de génération de la thromboplastine* : test global et test sérique perturbés.

	2'	4'	6'
Global témoin	16 "	13 "	11 "
Global malade.....	70 "	49 "	34 "
Plasma malade	19 "	14 "	12 "
Sérum malade	73 "	51 "	31 "

- *Temps de Stypven* : 20" (T = 13").
- *Temps de Stypven-céphaline* : 27" (T = 15").
- *Taux de facteur Stuart* : 25 %.

Essais de correction in vitro.

Non pratiqués.

Etude des corrections in vivo.

A titre thérapeutique, la malade reçoit 1 500 ml de sang frais, alors que son taux de complexe prothrombinique est de 7,5 %. Il

s'élève alors à 38 %. 48 heures après, il n'est plus que de 18 % pour atteindre 10 % à la 72^e heure.

Etude familiale.

Cliniquement, le père, la mère et les cinq frères et sœurs ne présentent pas de troubles hémorragiques. Tous ont un temps de Quick allongé (15" à 18"), correspondant à des taux de complexe prothrombinique situés entre 45 % et 80 %.

Par contre, tous ont 100 % de facteur Stuart.

II. — DÉFICITS PROBABLES

(Avec test de génération de la thromboplastine)

(Du n° 32 au n° 47)

OBSERVATIONS Nos 32 et 33

STEFANOVIC S., MILOSAVLJEVIC A., STEFANOVIC R. — *Le Sang*, 1955, 26, 515-321.

OBSERVATION N° 32

Observation clinique.

P. D..., jeune garçon âgé de 15 ans est hospitalisé parce qu'il présente depuis cinq jours des épistaxis abondantes et des ecchymoses.

La maladie débute à 18 mois par une épistaxie abondante, ne s'arrêtant qu'après plusieurs transfusions de sang frais. On fait alors le diagnostic d'hémophilie.

Depuis, l'enfant saigne abondamment et facilement et fait de temps à autre des hémarthroses.

Bilan de coagulation.

- Plaquettes : 177 000 bien agglutinées sur lame.
- T.S. : 4" (!) ; lacet négatif.
- T.C. : 6' ; rétraction du caillot complète après une heure.
- Temps de Quick allongé : 26" (T = 10").
- Consommation de prothrombine normale.
- T.G.T. : plasmatique normal ; sérique perturbé :

1'	2'	3'	4'	5'	6'
9 %	3 %	9 %	6 %	6 %	6 %

Essais de correction in vitro.

Le temps de Quick : il est corrigé par 1/10 de plasma normal (15") et de sérum normal (13"). Il ne l'est pas par 1/2 de plasma aluminé témoin (26"), ni par son propre sérum.

La vitamine K corrige temporairement le temps de Quick et le T.G.T. du malade ; six jours après l'injection, les hémorragies réapparaissent.

Etude familiale.

Il n'y a pas de cas semblable dans la famille. Aucun bilan n'est pratiqué.

OBSERVATION N° 33

Observation clinique.

Un jeune homme, S. M..., âgé de 19 ans, est hospitalisé pour des épistaxis importantes et répétées, des ecchymoses et des pétéchies abondantes.

Depuis l'âge de 4 ans, il a des épistaxis fréquentes et abondantes ; les extractions dentaires sont suivies d'hémorragies importantes ; des hémarthroses accompagnant les hémorragies ont fait faire le diagnostic d'hémophilie. La vitamine K n'a aucun effet sur les troubles du malade.

Bilan de coagulation.

- Plaquettes : 290 000, d'aspect normal, bien agglutinées sur lame.
- T.S. : 3 " (!) ; lacet négatif.
- T.C. : 13 " - Rétraction du caillot complète après trois heures.
- Temps de Quick : 27 " (T = 13").
- Consommation de prothrombine normale.
- T.G.T. : plasmatique normal - sérique très perturbé :

1'	2'	3'	4'	5'	6'
4 %	4 %	9 %	7 %	4 %	4 %

Essais de correction in vitro.

Le temps de Quick : il est corrigé par 1/10 de plasma normal (16") et 1/10 de sérum normal (15"). Il ne l'est pas par 1/2 de plasma aluminé témoin (27") ni par son propre sérum.

Etude familiale.

Il n'y a pas de cas semblable dans la famille. Aucun bilan n'est pratiqué.

OBSERVATION N° 34

SOULIER J.-P., ALAGILLE, MARTIN C., BUHOT S. — *Le Sang*, 1955, 26, 660-664.

Observation clinique.

Ger... Yveline, est vue à l'âge de 2 ans.

Elle a présenté dès les premiers mois une tendance ecchymotique assez marquée. Toutefois, à 6 semaines, l'incision d'un abcès du sein et d'un abcès de la fesse n'avait pas été hémorragique.

A 1 an, une ecchymose périorbitaire consécutive à une chute se résorbe en un mois.

On note entre 1 an et 2 ans : une plaie de la gencive saignant abondamment, des hémorragies importantes accompagnant la poussée des premières dents, des hémarthroses répétées des articulations métacarpophalangiennes gauches.

C'est une hémarthrose tibio-tarsienne gauche qui amène les parents à consulter.

L'électrophorèse du sérum montre une augmentation des alpha-2 et une diminution des bêta-globulines. Les tests hépatiques sont normaux.

Bilan de coagulation.

- Plaquettes : 260 000 ; normales.
- T.S. : 3' - 4'.
- Résistance capillaire normale.
- T.C. normal : 9'.
- Rétraction du caillot normale.
- Test de tolérance à l'héparine (1 unité), 13' 30" (T = 9' 45"), 7' 30" (T = 7').
- *Temps de Quick allongé* : 85" (T = 11") et 29" (T = 11").
- Dosages différentiels : prothrombine normale 21" (T = 21") ; proaccélérine normale 23" (T = 23").
- *Complexe proconvertine Stuart* abaissé 61" (T = 20") et 26" (T = 15").
- C.P. (4 heures) normale : supérieure à 1', même paradoxalement accélérée ; il faut cependant signaler que les auteurs ne précisent pas s'il s'agit d'un temps de prothrombine vraie.
- T.G.T. sérique perturbé.

	1'	2'	3'	4'	5'	6'	7'	8'	9'	10'
Témoin	69"	68"	58"	55"	50"	43"	33"	31"	31"	31"
Malade	75"	75"	70"	68"	65"	62"	55"	50"	50"	42"

Recherche d'anticoagulant circulant négative.

— Temps de thrombine normal.

— Facteur antihémophilique A normal : 4' 45" (T = 4' 25").

— Facteur antihémophilique B normal : 4' 35" (T = 4').

Essais de correction in vitro.

Du temps de Quick : il est corrigé à volume égal par du sérum normal, du plasma vieilli, du sérum d'hémophile A, du sérum d'hémophile B. Il ne l'est pas par le plasma d'un malade au dicoumarol, ni du plasma sulfaté.

La correction est incomplète par 50 % d'un plasma filtré (19" pour un témoin à 12").

Etude familiale.

La mère n'a pas d'antécédent hémorragique, à part une hémorragie de la délivrance. Ses règles sont normales.

Le père a des épistaxis fréquentes depuis l'enfance. Il a eu de nombreux traumatismes sans incidents et n'a jamais d'ecchymoses.

Une sœur âgée de 5 ans n'a aucune tendance hémorragique.

Les bilans du père et de la mère sont normaux, sauf le temps de proconvertine Stuart de la mère, qui est de 3" supérieur à celui du témoin.

OBSERVATIONS Nos 35, 36 et 37

DE VRIES, KETTENBORG, VAN DER POOL. — *Acta haematologica*, 1955, 14, 43 à 56.

OBSERVATION N° 35

Observation clinique.

Il s'agit d'un garçon de 17 ans, dont l'histoire hémorragique débute après la naissance par des hémorragies sévères, consécutives à des traumatismes légers. Très tôt, des hémarthroses répétées entraînent des déformations et des ankyloses au niveau des genoux et des coudes ; marchant difficilement, il est hospitalisé pour traitement orthopédique.

A l'examen : contractures en flexion des bras et des jambes, articulations déformées. Des radios montrent une ostéoporose nette. Il existe une subluxation de la tête fémorale droite.

Calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines sont normales.

Bilan de coagulation.

- T.S. : 2' 30" ; tourniquet négatif.
- Plaquettes : 232 000.
- T.C. allongé (22") ; rétraction normale.
- Temps de Howell allongé : 9'.
- Temps de Quick allongé : 20" (T = 15"5).
- Dosage du complexe proconvertine Stuart selon Owren : 24 %.
- Test de génération de la thrombine très anormal.
- Test de génération de thromboplastine : global perturbé.

	1'	2'	3'	4'	5'	6'
Témoin.....	5 %	75 %	75 %	80 %	95 %	90 %
Malade	20 %	28 %	22 %	22 %	22 %	20 %

- Test plasmatique normal.
- Test sérique perturbé.

Essais de correction in vitro.

Le temps de Howell est corrigé par 1/10 de plasma témoin (3' 30"), par 1/10 de plasma d'un hémophile A dont le temps de Howell est à 5' (2' 45"), par 1/10 de sérum normal, de plasma et de sérum d'un hémophile B, dont le temps de Howell est à 8' 30" (4' 30").

Le temps de Quick est corrigé par 1/10 de plasma témoin, de sérum vieilli, de plasma vieilli, de sérum d'hémophile B. Il ne l'est pas par un plasma filtré sur filtre d'amiante à 20 %.

Essai de correction in vivo.

L'effet de 150 ml de sang frais prélevé sur A C D est inférieur à celui de 50 ml de sérum vieilli, si l'on en juge par les données du T.C. (38' contre 18').

L'étude familiale n'est pas faite.

OBSERVATION N° 36

Observation clinique.

Il s'agit d'un homme de 28 ans hospitalisé pour des hémorragies gastro-intestinales répétées.

Son histoire hémorragique débute à 11 ans par des hémorragies consécutives à des extractions dentaires et des épistaxis ; ces deux manifestations survenant épisodiquement jusqu'à 18 ans.

Il est opéré à 24 ans d'une appendicite dont les suites se compliquent d'un *melaena* qui entraîne une réintervention avec résection intestinale.

A 27 ans, un *melaena* et des hématémèses font découvrir un ulcère duodénal qui est opéré quelques mois plus tard ; des hématémèses au cours des suites nécessitent des transfusions de sang.

Bilan de coagulation.

- T.S. : 1' 30" - Tourniquet négatif.
- Plaquettes : 152 000.
- T.C. : 8' : rétraction 52 %.
- Temps de Howell : 2' (T = 2' 30").
- Temps de Quick allongé : 17" (T = 12" 8).
- Dosage de proconvertine Stuart : 42 %.
- Test de génération de la thrombine perturbé.
- Test de génération de thromboplastine : global perturbé.

	1'	2'	3'	4'	5'	6'
Témoin.....	2 %	10 %	80 %	90 %	80 %	75 %
Malade	2 %	10 %	20 %	22 %	24 %	26 %

- Test plasmatique normal.
- Test sérique normal.

Essais de correction in vitro.

Le temps de Quick est corrigé par 1/10 de plasma normal, de plasma vieilli, de sérum vieilli. Il ne l'est pas par le plasma d'un malade au dicoumarol, par du sérum sulfaté, du plasma de bœuf filtré sur amiante ni par le propre sérum du malade.

Le T.G.T. est corrigé par 1/2 de sérum d'hémophile B et par 1/2 de sérum témoin. Il ne l'est pas par le sérum du précédent malade.

Etude familiale.

Il n'y a pas d'antécédent hémorragique familial.

Le bilan des frères et de la tante maternelle du malade est normal.

OBSERVATION N° 37

Observation clinique.

Un jeune homme de 19 ans est hospitalisé pour syndrome abdominal douloureux. Son interrogatoire nous apprend qu'il se fait facilement des hématomes sous-cutanés et que cette crise a été pré-

cédée de cinq autres identiques, la première étant survenue à l'âge de 12 ans.

Il présente à l'entrée une douleur abdominale basse et fait des hématuries avec des caillots.

L'examen clinique montre une sensibilité vive de tout l'abdomen, des hématomes sous-cutanés récents, une contracture en flexion du coude gauche.

Avec des antispasmodiques et des analgésiques, la douleur s'atténue. L'hématurie disparaît elle aussi.

Après sa sortie de l'hôpital, il fait une hémarthrose de la cheville gauche.

Bilan de coagulation.

- T.S. : 1' 30" ; plaquettes : 221 000.
- T.C. : 97'.
- Temps de Howell allongé : 13' 10" (T = 2' 30").
- Temps de Quick allongé : 19"8 (T = 14"7).
- Taux de complexe proconvertine Stuart : 42 %.
- C.P. : perturbée 64 % de prothrombine résiduelle.
- Test de génération de la thrombine perturbé.
- T.G.T. perturbé.

	1'	2'	3'	4'	5'	6'
Global témoin	70 %	80 %	82 %	78 %	70 %	80 %
Global malade	5 %	6 %	8 %	20 %	18 %	20 %

- Test plasmatique normal.
- Test sérique perturbé.

Essais de correction in vitro.

Le temps de Quick est corrigé par 1 10 de plasma témoin, de plasma témoin vieilli, de sérum témoin. Il ne l'est pas par du plasma sulfaté, du plasma filtré sur filtre d'amiante à 20 %, par le propre sérum du malade, ni par du sérum sulfaté.

Le T.G.T. est corrigé volume à volume par du sérum témoin et par le sérum d'un hémophile B. Il ne l'est pas par le sérum des deux précédents malades.

Au cours d'un bilan pratiqué à l'occasion d'une nouvelle hospitalisation, un sérum d'hémophile B ne peut corriger le T.G.T. sérique du malade.

Etude familiale.

Le malade a eu huit frères morts très jeunes de diathèse hémorragique.

OBSERVATION N° 38

BELL et ALTON. — *British. Med. J.*, 1955, 1, 330-331.

Observation clinique.

Un homme de 29 ans est hospitalisé pour une plaie du front provoquée deux semaines auparavant par un accident de la route. Cette plaie a été suturée immédiatement mais dans la suite un hématome s'est formé qui a désuni les sutures et s'évacue par intermittence.

Depuis l'enfance cet homme saigne pour des coupures, des hémarthroses à rechute des coudes et des genoux ont entraîné des déformations articulaires.

A 26 ans il doit recevoir 3,5 litres de sang après appendicectomie, un hématome de la paroi ayant désuni les sutures.

A 28 ans une hémorragie après extraction dentaire nécessite 3,5 litres de sang et trois semaines d'hospitalisation.

A l'entrée : le malade a une limitation de la flexion dorsale des deux poignets, une limitation des mouvements des deux genoux et des coudes (20° à 30° de flexum).

Les radios des genoux montrent les aspects classiques des arthropathies hémophiliques (geodes, ostéophytes...).

Bilan de coagulation.

- Plaquettes : 670 000.
- T.C. allongé : 17' 30" ; rétraction des caillots normale.
- Temps de Quick allongé : 22" 3 - taux de prothrombine en en un temps : 40 %.
- Taux de prothrombine vraie : 104 %.
- Taux de proaccélérine : 95 %.
- Taux de facteur VII (proconvertine Stuart) : 44 %.
- C.P. légèrement troublée : temps de Quick du sérum 22" 9 (T=supérieur à 30").
- T.G.T. : trouble du test global 12 % de thromboplastine formée. Le test sérique est perturbé alors que le test plasmatique est normal.

Essais de correction in vivo.

Le malade reçoit 80 ml de sérum compatible de 10 jours. Son T.C. s'améliore (8' 30") ainsi que sa C.P. (26" 2) et son temps de Quick (17" 2).

Sous couvert de ce traitement on peut évacuer l'hématome du front sans entraîner d'hémorragie, on injecte 40 ml de sérum immédia-

tement après l'intervention. Dix-huit heures après, les tests de coagulation sont redevenus troublés.

Dix jours après, sans incidents, on procède de même pour l'ablation des fils.

Etude familiale.

Un frère du malade et un oncle maternel montrent une tendance hémorragique qui se manifeste par des hémarthroses et des hématomes sous cutanés.

L'oncle maternel présente un T.C. allongé (17'), un taux de prothrombine bas (48 %), un taux de facteur VII (proconvertine Stuart) bas (50 %), un T.G.T. perturbé (1 % de thromboplastine formée).

Le père a des résultats pratiquement superposables : T.C. : 17', taux de prothrombine : 46 %, taux de facteur VII (proconvertine Stuart) : 45 %, T.G.T. (10 % de thromboplastine formée).

La mère du malade et deux de ses sœurs ont un T.C. normal, un taux de facteur VII abaissé (entre 65 % et 75 %), un T.G.T. pratiquement normal.

Une sœur a des tests normaux.

Un frère a un T.C. normal, un taux de prothrombine à 50 %, un taux de facteur VII à 50% (proconvertine Stuart) un T.G.T. normal.

OBSERVATION N° 39

GREIG H. W., FALCKE H. C., SIMON, COHEN. — *Arch. Diseases. Child.*, 1956, **31**, 293-297.

GREIG H. W., TATTERSALL J. C. — *Brit. J. Haemat.*, 1956, **2**, 421-429.

Observation clinique.

Un garçon de 4 jours, venu au monde sans incident, présente une hémorragie buccale de sang rouge accompagnée de melaenas. Il fait une hématémèse deux jours après : mis à la vitamine K, il n'est pas amélioré et l'hémorragie buccale se produit à nouveau.

Il est hospitalisé à l'âge de 10 jours, son examen général est négatif à part quelques taches purpuriques sur la langue et le palais. Quelques jours après, à la chute du cordon une hémorragie ombilicale importante survient nécessitant une transfusion de sang frais. Aucun autre incident n'apparaissant, l'enfant peut quitter l'hôpital huit jours après son entrée.

A l'âge de 3 mois, l'enfant est à nouveau hospitalisé, parce qu'il a fait une hématémèse la veille, qu'il refuse de s'alimenter et qu'il

est dans un état de torpeur. Son examen général montre des signes cliniques d'hémorragie cérébro-méningée et une ponction lombaire ramène un liquide céphalo rachidien hémorragique. Il y a également des taches purpuriques au niveau du palais.

On pratique alors un bilan de coagulation qui montre :

Bilan de coagulation.

- T.S. : 1' ; tourniquet : normal.
- Plaquettes : 400 000 de morphologie normale.
- T.C. : normal.
- Temps de Quick constamment allongé (entre 65" et 3' 55").
- Taux de prothrombine vraie : normal.
- Taux de proaccéléline : normal.
- Taux de facteur VII (complexe proconvertine Stuart) : abaissé.
- Temps de thrombine : normal.

Il n'y a pas d'anticoagulant circulant.

- C.P. : temps de Quick du sérum 8" (il n'est pas pratiqué de dosage de prothrombine vraie dans le sérum).
- T.G.T. : test global perturbé, test plasmatique normal, perturbation du test sérique.

	1'	2'	3'	4'	5'	6'
Global malade	4 %	8 %	16 %	20 %	22 %	22 %
Plasma malade ...	10 %	45 %	110 %	105 %	105 %	100 %
Sérum malade	6 %	12 %	20 %	35 %	35 %	35 %

Essais de correction in vitro.

Le temps de Quick est corrigé par 1/10 de sérum normal (12" à 18"). Il l'est également par une préparation de facteur VII (complexe proconvertine Stuart, préparé selon BIGGS et MAC FARLANE). Il ne l'est pas par du plasma aluminé.

Le T.G.T. sérique est corrigé par 1/2 de sérum d'hémophile B.

Suite de l'histoire clinique.

Après les résultats du bilan, la malade est traitée par du sérum intraveineux, qui l'améliore sans modifier ses troubles biologiques.

Quelques mois plus tard, à l'âge de 9 mois et demi, l'enfant meurt subitement — son autopsie montre une hémorragie cérébrale récemment survenue et une collection hémorragique ancienne occupant tout le lobe pariétal gauche.

Il n'y a aucune hémorragie dans les autres viscères.

Etude familiale.

Aucun membre de la famille ne présente de syndrome hémorragique.

Des tests pratiqués chez les parents et chez les grands-parents maternels sont normaux.

OBSERVATION N° 40

STEIN, ABRAHAMS. — *S. Afr. J. Med.*, 1956, **21**, 13-22.

Observation clinique.

M. K. D..., commence son histoire hémorragique à 14 ans par une hémorragie consécutive à une extraction dentaire et qui dure une semaine, sans nécessiter de transfusion.

De 14 à 23 ans, il fait quelques hémorragies pharyngées et quelques épistaxis. A 23 ans une hémorragie pharyngée dure neuf jours et fait pratiquer cinq transfusions. Depuis, il a présenté seulement quelques épistaxis.

Il consulte, à l'âge de 30 ans, pour une hémorragie gingivale apparue spontanément depuis trois jours.

A l'entrée son examen clinique est négatif.

Bilan de coagulation.

- T.C. : 11' à 15' (normal.)
- Temps de Howell : normal (inférieur à 3' 30").
- *Temps de Quick* allongé : supérieur de 2 à 4" par rapport à la normale correspondant à un taux de complexe prothrombinique situé entre 53 % et 70 %.
- Taux de proaccéléline : 100 %.
- C.P. troublée : 26 à 49 % de prothrombine résiduelle.
- T.G.T. : test global perturbé.

	1'	2'	3'	4'	5'	6'
Global témoin	10 %	20 %	90 %	72 %	74 %	74 %
Global malade	8 %	18 %	30 %	30 %	34 %	36 %

- Test plasmatique normal - test sérique : perturbé.

Essais de correction in vitro.

Le temps de Quick est corrigé par 1/10 de sérum témoin. Il ne l'est pas par 1/10 de plasma sulfaté ou de sérum d'un malade au dicoumarol.

La consommation de prothrombine du malade est corrigée par 10 % de sérum d'un hémophile B et 10 % de sérum du malade corrigent celle du même hémophile B.

Le T.G.T. sérique est corrigé par une préparation de facteur anti-hémophilique B selon WHITE et par une préparation de facteur VII selon BIGGS.

Etude familiale.

Aucun bilan n'est pratiqué.

Le père et la mère du malade sont en bonne santé.

Ses quatre frères et sa sœur sont normaux.

Son grand-père maternel a présenté fréquemment des gingivorragies. Deux oncles maternels sont morts en bas âge après une hémorragie, un troisième mort de pneumonie saignait lui aussi, un quatrième présente des accidents hémorragiques dont la nature n'est pas précisée.

OBSERVATIONS Nos 41 et 42

SÉRAFINI H. M., PÉRICOLI F. — *Il Progress. Med.*, 1956, **12**, 577-588.

OBSERVATION N° 41

Observation clinique.

L. S..., un jeune homme de 16 ans, a présenté des épistaxis à l'âge de 8 mois, puis à l'âge de 2 ans des hémarthroses récidivantes des articulations tibiotarsiennes. Une chute à 11 ans entraîne une hémarthrose de l'articulation scapulo-humérale droite.

Il est hospitalisé pour des épistaxis de fréquence modérée. La vitamine K n'a aucun effet sur les troubles présentés.

Bilan de coagulation.

- Plaquettes : 200 000.
- T.S. : 2' (fragilité vasculaire normale).
- T.C. : 11'.
- Temps de Howell : 2' 10".
- Thromboélastogramme normal (r=9 - k=35 - T=68 - Emx=212).
- Fibrinogène : 2 g $\text{o}/_{00}$ - absence d'activité fibrinolytique anormale.
- Temps de Quick allongé : 33" (T=17").

- Taux de prothrombine en deux temps : 88 % (selon Biggs).
- Taux de proaccéléline : 100 %.
- Taux de prothrombine vraie : normal.
- Taux de facteur VII (complexe proconvertine Stuart) : 28 %.
- T.G.T. : perturbation du test sérique.

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'	15'
Global témoin		75"	28"	17"	17"			
Sérum malade	95"	90"	90"	85"	60"	40"	30"	30"

- Taux de facteur antihémophilique A : 100 %.
- Taux de facteur antihémophilique B : 100 %.
- C.P. : normale (temps de Quick du sérum : 79", taux de prothrombine vraie 46" 5).

Essais de correction in vitro.

Le temps de Quick est partiellement corrigé par du sérum vieilli ajouté au 1/5 (25" contre 33").

Le T.G.T. sérique est corrigé par un sérum d'hémophile B ajouté 1/2.

Les temps de Howell d'un hémophile A et d'un hémophile B sont corrigés par le plasma du malade.

OBSERVATION N° 42

Observation clinique.

L. E..., frère du précédent est âgé de 9 ans. Son histoire hémorragique a débuté à 3 ans par une hémarthrose de l'articulation tibio-tarsienne droite provoquée par une chute. Depuis lors des épistaxis abondantes se répètent deux fois par an.

A 8 ans une chute entraîne une hémarthrose du genou droit. La vitamine K n'a aucun effet sur les troubles présentés.

Bilan de coagulation.

- Plaquettes : 150 000.
- T.S. : 1' 30"; fragilité vasculaire normale.
- T.C. : 10'.
- Temps de Howell : 2'.
- Thrombélastogramme normal : r=8,5 - k=2,5 - T=68 - Emx=233.
- Fibrinogène : 3 g - absence d'activité fibrinolytique anormale.
- Temps de Quick allongé : 27" (T=18").

- Taux de prothrombine vraie : 100 %.
- Taux de proaccélérine : 100 %.
- Taux de facteur VII (complexe proconvertine Stuart) : 30 %.
- T.G.T. sérique : perturbé.

	3'	5'	7'	9'	11'	13'	15'
Global témoin ...		74"	28"	17"	17"		
Sérum malade ...	82"	78"	64"	54"	28"	25"	28"

- Taux de facteur antihémophilique A : 100 %.
- Taux de facteur antihémophilique B : 100 %.

Essai de correction in vitro.

Les temps de Howell d'un hémophile A et d'un hémophile B sont corrigés par le plasma du malade ajouté au 1/5.

Etude familiale.

Cliniquement : Aucun membre de la famille ne présente de syndrome hémorragique : il n'y a pas de notion de mariage consanguin.

Biologiquement : A part deux tantes maternelles, tous les membres de la famille ont eu un bilan de coagulation (temps de Quick, C.P., taux de complexe proconvertine Stuart).

Les bilans du grand-père et de la grand-mère maternels sont normaux. Celui de la tante maternelle est normal.

La mère et deux sœurs ont un allongement du temps de Quick et un abaissement du taux de complexe proconvertine Stuart. Leur consommation de prothrombine est normale.

La mère a un temps de Quick à 20" (T=18") et 45 % de complexe proconvertine Stuart.

Une sœur (L. R...) a un temps de Quick à 20" (T=18") et 43 % de complexe proconvertine Stuart.

L'autre sœur (Anne-Marie L...) a un temps de Quick à 20" 5 (T=20") et 42 % de complexe proconvertine Stuart.

Seule la mère a un T.G.T. dont le test sérique est perturbé (les temps n'en sont pas publiés).

OBSERVATION N° 43

NEWCOMB, MATTER-CONROY. — *Am. J. of Med.*, 1956, **20**, 798-805.

Observation clinique.

Il s'agit d'une femme de 32 ans dont l'histoire débute à l'âge de 3 ans par une diarrhée hémorragique à rechute. Des hématuries

surviennent à 5 ans et se reproduiront par la suite. Les années suivantes elle souffre de douleurs articulaires, et à 8 ans, après un traumatisme, apparaissent des tuméfactions des deux membres inférieurs, qui sont incisées et drainées.

La malade est réglée à 11 ans. Les règles sont hémorragiques et entraînent une anémie qui réagit en traitement martial. Les années suivantes, elle présente des pétéchies et des ecchymoses.

A 17 ans, une hémorragie complique une amygdalectomie et nécessite quatre transfusions.

A 20 ans, une bronchopneumonie est accompagnée d'hémoptysie ; des hématuries réapparaissent.

Au cours des deux années suivantes de nouvelles hémoptyxies nécessitent des transfusions.

A 27 ans on fait le diagnostic d'hypoprothrombinémie, la malade présentant toujours des hématuries, des ecchymoses sous cutanées et des hémoptyxies.

A 31 ans et 32 ans, deux grossesses se terminent au troisième mois par un avortement annoncé par des hémorragies, mais non suivi d'un saignement anormal.

Bilan de coagulation.

- T.S. : normal ; plaquettes : normales.
- T.C. : normal.
- Temps de Howell : normal - absence de fibrinolyse anormale.
- *Temps de Quick* allongé : entre 30" et 50" correspondant à un taux de complexe prothrombinique voisin de 10 %.
- Taux de proaccéléline : 90 % à 100 %.
- *Taux de prothrombine vraie* : 30 %.
- *Taux de complexe proconvertine Stuart* : 12 %.
- C.P. : d'interprétation difficile (la prothrombine vraie étant abaissée).
- T.G.T. : test sérique perturbé.

	2'	4'	6'	8'	10'	12'	14'
Global témoin ..		45 "	25 "	15 "	17 "		
Sérum malade ..		40 "	39 "	36 "	32 "	28 "	26 "

Essais de correction in vivo.

La vitamine K_1 administrée par voie buccale ou par voie intra-veineuse donne un raccourcissement du temps de Quick (de 45" à 25") mais cet effet est fugace et disparaît en quatre jours. Progressivement une résistance à ce médicament apparaît.

Le plasma frais entraîne une augmentation immédiate du taux de prothrombine et du complexe proconvertine Stuart. Si la dose administrée est d'au moins 400 ml (1/5 du volume plasmatique) une augmentation secondaire du taux des facteurs apparaît, le temps de Quick restant normal ; trois jours après l'injection le test de génération de la thromboplastine se normalise.

Progressivement après une à deux semaines on observe une diminution des taux de prothrombine vraie, de proconvertine Stuart alors que le test de génération de la thromboplastine redevient pathologique.

Trois à quatre semaines après une transfusion importante, des ecchymoses, des pétéchie et d'autres manifestations hémorragiques apparaissent.

Etude familiale.

Un oncle est mort d'hémorragie après une biopsie cutanée.

Un cousin germain est mort à six mois d'un hématome intracrânien.

Le père et la mère n'ont aucun trouble hémorragique. Leur bilan de coagulation est normal.

OBSERVATION N° 44

QUICK, HUSSEY. — *The Lancet*, 1958, **1**, 1294.

Observation clinique.

Il s'agit d'une fillette de 8 ans dont l'histoire a débuté à l'âge de 5 mois par l'apparition d'une tendance aux ecchymoses.

A 15 mois, une fluxion d'un genou, puis un œdème de la région fessière attirent l'attention.

A 2 ans, hématome du mollet gauche, puis hémarthrose d'une cheville.

En 1951, elle est hospitalisée, âgée de 2 ans et demi, pour un hématome de l'avant-bras. On note alors un T.S. et un T.C. normaux, un temps de Quick légèrement allongé (16") et un trouble de la consommation de prothrombine qui n'est pas corrigé dans un mélange avec un sang d'hémophile grave.

Un an après, un bilan de coagulation est identique à celui de l'année précédente. On obtient alors une certaine correction avec le sang d'un hémophile.

A l'âge de 8 ans la fillette est à nouveau hospitalisée : elle se fait toujours facilement des ecchymoses et, de temps à autre, des hémar-

throses aux chevilles. Ayant saigné pendant 2 semaines après une extraction dentaire, elle a reçu alors une transfusion.

A l'entrée, il existe des ecchymoses ; les articulations sont normales.

Bilan de coagulation.

- T.C. légèrement allongé : 10' (T=8').
- Temps de Quick allongé : 16" (T=12").
- Consommation de prothrombine troublée : 11" (T=32").
- T.G.T. : test global et test sérique : perturbés,
test plasmatique : normal.

Essais de correction in vitro.

Le temps de Quick est corrigé par 1/10 de sérum vieilli, 1/2 de sérum témoin et de plasma témoin, il ne l'est pas par 1/10 de plasma phosphaté, source de proaccélélerine.

L'étude de la consommation de prothrombine montre une correction mutuelle entre la malade et des hémophiles.

Etude familiale.

Il n'y a pas d'antécédent hémorragique. Le père, la mère et les deux frères de la malade sont en bonne santé.

Biologiquement : le père a un temps de Quick normal (12"), une C.P. normale, un T.G.T. sérique perturbé.

La mère a un temps de Quick légèrement allongé (13"), une C.P. perturbée, un T.G.T. perturbé.

Le frère aîné a un temps de Quick légèrement allongé (13"), une C.P. anormale, son T.G.T. n'est pas pratiqué.

Le frère cadet a un temps de Quick très légèrement allongé (12"5), une C.P. normale, un T.G.T. sérique plus perturbé que celui de la malade.

OBSERVATION N° 45

BRODY J. I., FINCH S. C. — *New Eng. J. Med.*, 1960, **263**, 936-999.

Observation clinique.

Une femme de 27 ans est hospitalisée pour des hématuries et des épistaxis apparues depuis quarante-huit jours.

L'histoire hémorragique débute à 5 ans, par une hémorragie après amygdaléctomie. La même année, une paracentèse pour otite n'entraîne pas d'hémorragie.

A 7 ans, elle a des hémorragies gingivales, des épistaxis et des hématuries. On fait alors le diagnostic de purpura thrombocytopénique. Après un certain nombre de transfusions, les hémorragies s'arrêtent.

Il n'y a pas d'hémorragie jusqu'à l'âge de 20 ans où apparaissent des épistaxis, des hématuries, des ecchymoses généralisées et des métrorragies. La malade est hospitalisée ; on trouve : un T.S. à 10', 489 000 plaquettes, un T.C. à 20' et un temps de Quick supérieur à 5'.

On fait alors le diagnostic d'hypoprothrombinémie congénitale. L'hémorragie s'arrête après une transfusion de 500 ml de sang. La malade subit ensuite sous vitamine K₁, deux extractions dentaires qui sont très hémorragiques.

A 24 et 26 ans, deux grossesses améliorent considérablement sa tendance hémorragique, mais ce n'est jamais contrôlé par un bilan de coagulation.

L'amélioration persiste pendant l'allaitement et ensuite apparaissent des hémorragies diverses.

Bilan de coagulation à l'entrée en février 1959.

- Plaquettes : 200 000.
- T.S. : 4'.
- T.C. : 32' - rétraction du caillot : normal.
- Temps de Quick allongé : 170".
- C.P. (pathologique) : temps de Quick du sérum : 21".
- T.G.T. : perturbé.

	2'	4'	6'
Test global témoin	13"	12"	13" $\frac{1}{2}$
Test global malade	84"	180"	120"

Essais de correction in vitro.

Le temps de Quick est corrigé par 1/10 de plasma normal (23" $\frac{1}{2}$), 1/10 de sérum normal (35"), 1/10 de sérum vieilli (23"). Il ne l'est pas par 1/10 de plasma sulfaté.

Le T.G.T. est corrigé par 1/10 de sérum normal ; il ne l'est pas par 1/10 de sérum sulfaté.

Suite de l'histoire clinique et nouveaux examens biologiques.

Trois mois plus tard, nouvel épisode hémorragique d'apparition spontanée avec hématuries, ecchymoses et épistaxis modérés. La malade reçoit deux transfusions de 500 ml de plasma.

Au cours du mois d'août de la même année, elle reçoit pour des hémorragies diffuses successives cinq transfusions de 500 ml de plasma.

Quand le temps de Quick se situe entre 55" et 80" la tendance hémorragique est moyenne, elle devient plus nette quand il est supérieur à 80".

Un mois plus tard, la malade est enceinte, à la troisième semaine de sa grossesse elle ne présente pas de trouble hémorragique et son temps de Quick est de 33".

À la sixième semaine son temps de Quick est moins allongé (22"), son temps de Stypven est allongé (22" pour un témoin à 14"). Un screening-test pratiqué est alors normal de même qu'un temps de céphaline.

La malade va bien durant toute sa grossesse, son temps de Quick est peu allongé : entre 17" et 19". Elle donne naissance à une fille et l'accouchement n'entraîne pas d'hémorragie notable.

Durant la première semaine après la naissance, le temps de Quick reste à 17" 5 pour un témoin à 12" 5 et la malade n'a pas d'hémorragie.

Etude familiale.

Il n'y a pas d'histoire hémorragique dans la famille de la malade, son père et sa mère, d'origine scandinave, sont en bonne santé. Il n'y a pas de notion de mariage consanguin depuis au moins quatre générations.

La malade est fille unique. Elle a deux fils en bonne santé. Aucun membre de la famille n'a de bilan de coagulation.

OBSERVATION N° 46

WALKER W. — *Thromb. Diath. Haem., supplementum ad.*, 1960, 4, 88-89.

Observation clinique.

Il s'agit d'un enfant, de sexe masculin, âgé de 6 mois, présentant des ecchymoses depuis sa naissance et mort à 6 mois d'un hémorragie cérébrale. Un seul bilan de coagulation a pu être pratiqué avant le décès de l'enfant.

Bilan de coagulation.

- T.C. très allongé : 60'.
- Fibrinogène : normal.
- Temps de Quick très allongé : 119" (T=12").
- Temps de prothrombine en deux temps : normal.
- T.G.T. plasmatique : normal.
sérique : perturbé.

Essais de correction in vitro.

Le temps de Quick est corrigé par 1/10 de sérum normal (17"), de plasma normal (28"). Il ne l'est pas par 1/10 de plasma sulfaté.

Le T.G.T. est corrigé par du sérum d'hémophile B.

Etude familiale.

Le père et la mère n'ont pas de trouble hémorragique. Leur bilan pratiqué à deux reprises est normal.

Leurs deux autres enfants n'ont aucun trouble.

Un troisième enfant, né depuis, n'a aucun trouble de la coagulation.

OBSERVATION N° 47

BOUNAMEAUX Y. — *Thromb. diath. haem.*, 1963, 9, 417-421.

Observation clinique.

Mlle Fra... S., née en 1943, a subi à l'âge de 18 mois, une appendicectomie sans incident.

Depuis l'âge de 4 ans, elle présente fréquemment des hématomes, des gingivorragies et des épistaxis.

Ses premières règles ont entraîné une hémorragie importante, avec apparition d'une anémie (taux d'hémoglobine à 5 g) et nécessitant une transfusion de 2 litres de sang.

Bilan de coagulation.

- Plaquettes : 167 000, de morphologie normale.
- T.S. augmenté : 6' et 8' (technique de DUKE).
- Lacet négatif.
- Fibrinogène : 3 g.
- Temps de Quick augmenté (taux de prothrombine : 30 %).
- Taux de prothrombine vraie : 150 %.
- Taux de proaccélérine : 130 %.
- Taux de proconvertine Stuart abaissé : 22 %.
- C.P. perturbée : 21 % de prothrombine résiduelle (N = 5 %).
- T.G.T. : test global perturbé : 21" (T = 14").
 test plasmatique normal (11").
 test sérique perturbé (21").

Etude familiale.

Il n'y aurait pas d'antécédent hémorragique dans la famille.

III. — DÉFICITS PROBABLES

(*Sans test de génération de la thromboplastine*)

(Du n° 48 au n° 51)

OBSERVATION N° 48

LEWIS, FRESH, FERCUSSON. — *Proc. Soc. Biol. and Med.*, 1953, **84**, 651-654.

Observation clinique.

M. T..., une écolière de 14 ans est vue en 1950. Elle présente depuis sa naissance une tendance hémorragique qui débute à l'âge de 7 jours par une hémorragie ombilicale. Dans l'enfance, elle se fait facilement des ecchymoses, présente des hémorragies gingivales et des hématuries.

Les règles apparaissent à 14 ans et sont fréquemment abondantes, nécessitant alors hospitalisation et transfusion.

Elle est hospitalisée en 1950, et l'examen clinique est négatif, hormis une pâleur, une gingivite et des ecchymoses. Les vitamines K et K₁ n'ont alors aucun effet sur les troubles cliniques et biologiques.

En 1953, à l'âge de 17 ans, la malade meurt dans un autre hôpital d'un choc hémorragique, malgré des transfusions.

Bilan de coagulation.

- Plaquettes : 240 000.
- T.S. : 2' 15".
- Tourniquet normal.
- T.C. : 13', 28' en tube de verre. 45' - 120' en tube siliconé.
- Rétraction normale. Pas de lyse.
- Fibrinogène 3,10 g ‰.
- Temps de Quick allongé : 73" - 110", correspondant à un taux de prothrombine de 1 à 2 ‰.
- Dosages différentiels : proaccéléline 90 ‰.
prothrombine : 85 ‰ (sur des échantillons conservés trois ans).
- Proconvertine Stuart : 3 ‰ - 3 ‰ (sur des échantillons conservés trois ans).
- Facteur antihémophilique A : 100 ‰.
- Facteur antihémophilique B : 90 ‰ (échantillon conservé trois ans).
- Antithrombine normale.

- Pas d'anticoagulant circulant.
- C.P. : selon Quick : 0 %
En deux temps : 21 % de prothrombine vraie résiduelle sur des échantillons congelés depuis trois ans (augmentation significative pour les auteurs, la valeur normale étant de 5 à 10 %).
- Test de génération de la thrombine : 300 unités formées en 11' (normale : 700 unités en 2'). Ce trouble est corrigé par adjonction de proconvertine.

Etude familiale.

Aucun renseignement sur le père.

La mère a des ecchymoses fréquentes et, de temps en temps, des métrorragies.

Un cousin germain maternel saigne facilement. Une tante maternelle et ses enfants n'ont rien d'anormal.

Aucun bilan de coagulation n'est pratiqué chez les membres de la famille.

OBSERVATION N° 49

BARNETT Charles-P. — *A.M.A. Arch. of Int. Med.*, 1957, **99**, 280-284.

Observation clinique.

Homme de 32 ans, vu en novembre 1955, pour la première fois.

Né en 1923, il a présenté des hématomes sous-cutanés à la suite de vaccinations et des saignements prolongés pour des coupures, puis une hémorragie importante après extraction d'une dent de lait.

A l'âge adulte, il a eu à plusieurs reprises des fluxions articulaires des coudes, des épaules et des hanches, accompagnées souvent de maux de gorge et dont il n'a gardé aucune séquelle.

A l'âge de 29 ans, une hémorragie après extraction dentaire nécessite deux transfusions.

A l'âge de 32 ans, en 1955, il a successivement un hématome post-traumatique infecté en janvier et une hémorragie importante après blessure de l'avant-bras droit, en mai.

L'examen clinique, pratiqué en novembre 1955, est strictement négatif. Globules rouges et globules blancs sont en nombre normal.

Bilan de coagulation.

- Plaquettes en nombre normal.
- T.S. variant de 3' 30" à 30'.

- T.C. allongé de 22' à 30', rétraction normale.
- Temps de Howell allongé : 17' (T = 3' 10").
- Temps de Quick très allongé : 150" à 270" (T = 14").
- Dosages différentiels.
- Temps de prothrombine proconvertine Stuart infini (plasma malade + plasma témoin adsorbé).
- Temps de prothrombine vraie normal selon DE VRIES : 30" (T = 35") - plasma malade + plasma adsorbé + sérum oxalaté vieilli).

Il s'agit donc d'un déficit en proconvertine ou en facteur Stuart.

- Consommation de prothrombine.
- Le temps de Quick du sérum est infini mais devient très court lorsqu'on ajoute du sérum vieilli.
- Le dosage de la prothrombine vraie indique un ralentissement de la consommation de la prothrombine (temps 11" - T = 35") après 1 heure 30.

Essais de correction in vitro.

Le temps de Howell et le temps de Quick sont corrigés par adjonction de plasma normal, de sérum normal et de plasma vieilli (à volume égal). Il n'y a pas de correction si l'on ajoute du plasma adsorbé ou dicoumariné.

A l'inverse, le plasma du malade n'exerce pas d'effet inhibiteur sur le plasma normal, corrige bien le plasma vieilli mais ne corrige pas le plasma adsorbé et le plasma dicoumariné.

Etude familiale.

1^o Enquête familiale clinique.

- Deux frères et trois sœurs sont en bonne santé et ne présentent pas de tendance hémorragique ;
- Une sœur est morte à 13 ans d'une hémorragie vaginale, elle avait toujours eu des règles abondantes ;
- Le malade a trois enfants, aucun d'eux ne présente de troubles hémorragiques.

2^o Aucun des membres de la famille n'a eu de bilan biologique.

OBSERVATION N° 50

SOARÈS A.-D., PARREIRA F. — *Gazett. Med. Portug.*, 1957, 10, 146-153.

Observation clinique.

Il s'agit d'un garçon de 11 ans, dont l'histoire hémorragique a débuté à l'âge de 7 ans ; elle s'est manifestée par des hémarthroses de siège multiple, des épistaxis et des gingivorragies.

A l'entrée, il s'agit des séquelles articulaires au niveau des membres inférieurs. l'enfant est anémique (hémoglobine à 40 %, tachycardique (pouls à 132). Il est porteur d'un énorme hématome de la région fessière, dont l'incision est hémorragique. Il fait également des épistaxis et des gingivorragies, des hématomes sous-cutanés. Malgré les transfusions, le syndrome hémorragique s'aggrave et l'enfant meurt trois mois après le début de son hospitalisation.

L'autopsie ne montre que des séquelles articulaires et des parties molles dues aux hémorragies antérieures.

Bilan de coagulation.

- T.S. : 3' (normal) - 245 000 plaquettes de morphologie normale.
- T.C. allongé : 25'.
- Fibrinogène : 5,60 g - Absence d'activité fibrinolytique anormale.
- Temps de Howell : 2' 40".
- Test de tolérance à l'héparine : anormal.
- Temps de Quick allongé : 22" (T = 14"), correspondent à un taux de prothrombine de 43 %.
- Taux de complexe proconvertine Stuart : (6 % à 11 %). Il n'y a pas d'anticoagulant circulant.
- Consommation de prothrombine : troublée.

Essai de correction in vitro.

Le temps de Quick est corrigé par 1/10 de sérum normal (11"). Il ne l'est pas par 1/10 de sérum adsorbé.

Etude familiale.

Elle n'est pas pratiquée.

OBSERVATION N° 51

PÉREZ-FERNANDEZ A. — *Bol. Soc. val. Paed.*, 1962, 4, 501-506.

Observation clinique

L'histoire hémorragique de l'enfant José Ramon Espada Benito, débute à l'âge de 9 mois par des hématomes sous-cutanés consécutifs aux premiers pas, puis après un voyage durant lequel elle a tenu son enfant serré dans ses bras, la mère découvre un vaste hématome de la région costo-axillaire droite.

Ces manifestations font pratiquer un bilan hématologique, qui montre : une anémie à 3,2 M, une valeur globulaire à 0,9 des plaquettes normales, un T.S. à 3' 50", un T.C. à 24' et un taux de prothrombine à 25 % faisant faire le diagnostic d'hypoprothrombinémie.

On transfuse l'enfant et on le met à la vitamine K. Avant la fin du traitement, des hématomes apparaissent au moindre choc et quelques jours plus tard survient une hémorragie gingivale incoercible qui dure trois jours.

Le T.C. est alors à 31' et le temps de Quick allongé. On fait alors le diagnostic d'hémophilie et on institue des transfusions quotidiennes de sang frais pendant trois semaines. Malgré ce traitement, l'enfant fait une hémorragie gingivale et de nouveaux hématomes sous-cutanés apparaissent.

A l'entrée, enfant de 15 mois, pâle, qui présente des hématomes sous-cutanés au niveau du siège et d'un pied et des hématomes intramusculaires dus à des injections récentes.

Bilan de coagulation.

- Lacet négatif.
- T.C. allongé.
- Temps de Quick allongé : 38".
- Consommation de prothrombine troublée : temps de Quick du sérum : 14" (N = de 35" à 60").
- T.G.T. : à la limite du normal et du pathologique.

	2'	4'	6'
Global témoin.....	15" à 20"	10" à 25"	9" à 16"
Global malade	18"	18"	17"

Etude familiale.

L'enfant est fils unique.

Il n'y a aucun antécédent hémorragique du côté paternel.

La mère a eu quelques métrorragies et un cousin maternel aurait présenté des épistaxis.

Aucun bilan de coagulation n'est pratiqué.

IV. — OBSERVATION PERSONNELLE

(N^o 31)

Mlle Sch... Denise née en 1944, est hospitalisée du 29 janvier 1962 au 15 février 1962, dans le Service du P^r CROIZAT et du P^r REVOL, à l'hôpital Edouard-Herriot, pour une diathèse hémorragique avec allongement du temps de Quick. Plus tard, mariée, elle est revue sous le nom de M^{me} Thi..., au terme d'une première grossesse, à la clinique obstétricale du P^r PIGEAUD où elle entre le 9 décembre 1963 et où elle accouche le 11 décembre.

A. — ÉTUDE CLINIQUE

Sa tendance hémorragique remonte à l'enfance :

- A l'âge de 7 ans, elle a saigné abondamment après une amygdaléctomie ;
- A l'âge de 8 ans, hémorragie après avulsion de dents de lait ;
- A l'âge de 11 ans : elle a constitué, à la suite d'une chute, un volumineux hématome de la cuisse gauche, qui a beaucoup saigné après incision ;
- A l'âge de 12 ans : les premières règles sont hémorragiques, abondantes et prolongées, durant 18 jours, puis ses secondes règles sont encore plus prolongées, durant un mois, malgré huit transfusions sanguines pratiquées à l'hôpital de Lons-le-Saunier ; ses règles sont toujours restées abondantes et prolongées depuis, mais sans nécessiter de transfusion ; elles sont devenues moins abondantes après le mariage, quelques mois après lequel la première grossesse est survenue.

Sa première hospitalisation, en 1962, était motivée par ses métrorragies, la seconde par l'imminence de son accouchement.

Lors de son premier séjour en 1962, des examens assez complets permettent de constater que la malade est en bon état général, n'a ni hépatomégalie, ni splénomégalie, n'a pas d'anémie (5 150 000 G.R. et 92 % d'hémoglobine), que sa formule leucocytaire est normale (6 400 G.B. et 60 % de polynucléaires) et qu'elle a un nombre normal de plaquettes : (218 000) ; ses tests hépatiques (Hanger, Mac Lagan, flocculation, rouge colloïdal) sont normaux ; son taux d'urée est de 0,25 g/litre ; son taux de cholestérol de 2,35 g/litre.

B. — ÉTUDE BIOLOGIQUE

A. EXPLORATION DES TEMPS VASCULAIRE ET PLAQUETTAIRE.

Le signe du lacet pratiqué selon la technique de CHALLIER et le signe de la ventouse avec l'angiosterromètre de Parrot sont normaux. Le temps de saignement selon DUKE est toujours normal, c'est-à-dire inférieur à trois minutes.

B. TESTS GLOBAUX.

1. *Le temps de coagulation est suivi à l'aide de la technique de LEE et WHITE, l'examen étant pratiqué à la température du laboratoire.*

On le mesure à huit reprises ; les temps sont toujours normaux :

- Temps de coagulation incipiens compris entre 5' et 7'.
- Temps de coagulation terminal entre 7' et 11'.

2. *Le temps de Howell.*

Le temps de recalcification du plasma oxalaté a été pratiqué en mélangeant, à volume égal, du plasma oxalaté (sang recueilli sur mélange de Wintrobe et centrifugé) et du Cl_2Ca M/40 (0,27 %).

Les dix examens pratiqués ont toujours été normaux (entre 1' 30" et 2' 55").

3. *Le test de tolérance à l'héparine in vitro.*

Il a été exécuté selon la technique de SOULIER et Le BOLLOCH (légèrement modifiée). Il consiste à mesurer dans quatre tubes différents, le temps de coagulation du plasma oxalaté recalcifié, sans héparine dans le premier tube, en présence de doses croissantes d'héparine dans les tubes suivants (0,3 - 0,7 et 1 unité d'héparine). Les temps trouvés dans les tubes I : (0,30 unité) : II : (0,70 unité) : III : (1 unité) sont donc allongés par l'héparine et la méthode peut être considérée comme un temps de Howell sensibilisé.

- *Pour les tubes 0, I et II, toutes les valeurs sont trouvées comprises dans la zone normale.*

Tube 0 : 2' à 3'.

Tube I : 3' à 4'.

Tube II : 4' à 7'.

- *Pour les tubes III, 5 valeurs se situent dans la zone normale, 4 sont légèrement en dehors de cette zone (12' 30" à 13').*

L'hypocaogulabilité ainsi manifestée est donc minime.

4. Le thromboélastogramme.

Les tracés ont été enregistrés grâce à l'appareil de HARTERT.

Nous avons retenu une série de constantes exprimées en millimètres, des constantes longitudinales r , k et T , et une constante transversale Emx .

Le thromboélastogramme a été pratiqué neuf fois.

— Les valeurs de r sont comprises quatre fois dans la zone normale (12 à 20) et sont augmentées cinq fois.

— Les valeurs de k se situent cinq fois dans la zone normale (4 à 10) et sont allongées quatre fois.

— Les valeurs de T se répartissent deux fois dans la zone normale (50 à 80) et sont augmentées sept fois.

— Pour les valeurs d' Emx . Au cours de la première hospitalisation, elles ont été normales cinq fois sur six. (Le taux de fibrinogène était alors de 4 g/l), une fois cette valeur était en dehors de l'aire témoin (70).

Au cours de la deuxième hospitalisation, c'est-à-dire lors de l'accouchement et dans ses suites, elles étaient alors de 75 (fibrinogène à 5,20 g/l), puis de 68 (fibrinogène à 3,30 g/l).

On peut donc conclure de cette étude qu'il existe chez notre malade un allongement fréquent, mais modéré, des constantes longitudinales portant sur r et k , mais surtout sur T .

	r	k	T	Emx
29-1-62	20	11	82	63
1-2-62	25	7	80	65
5-2-62	13	7	70	63
8-2-62	26	11	90	70
9-2-62	44	20	125	65
11-2-62	16	8	127	55
9-12-63	22	10	110	75
11-12-63	35	12	100	70
19-12-63	17	10	100	68

C. TESTS SPÉCIFIQUES.

1. Le dosage du fibrinogène

a été fait selon la technique de GRAM, modifiée par GUILLAUMIN.

Il était de 4 g/l, lors du premier séjour, de 5 g/l deux jours avant l'accouchement et de 3,30 g/l, huit jours après.

2. L'étude de la fibrinolyse,

a été pratiquée à l'aide de quatre méthodes.

- La méthode de LEE et WHITE, dans laquelle on observe les caillots gardés au bain-marie 24 heures après la coagulation ;
- La thromboélastographie ;
- La méthode des trois pesées de Favre-Gilly ;
- L'étude de la fibrinolyse des Euglobulines, selon VON KAULLA.

Aucune de ces quatre méthodes n'a montré de fibrinolyse (Lyse des caillots, perte de poids pour les fibrines, image en toupie du tracé du thromboélastogramme).

3. Le temps de thrombine

consiste à mesurer le temps de coagulation d'un plasma citraté ou oxalaté en présence de thrombine (nous utilisons de la thrombase Roussel).

Il s'est révélé normal à dix reprises (10" pour un témoin à 9" $\frac{1}{2}$).

4. Le temps de Quick,

Nous l'avons mesuré en mélangeant 0,1 ml de plasma citraté ou oxalaté et 0,2 ml de thromboplastine calcifiée (Thrombokinas Geigy).

Pratiqué dix fois, il a été constamment allongé, variant entre 35" et 37" $\frac{1}{2}$, temps correspondant à des taux de complexe prothrombinique compris entre 18 % et 26 %, pour des témoins situés entre 16" et 17" $\frac{1}{2}$.

Temps de Quick

Date	Témoin	Malade	Taux de complexe prothrombinique
29-1-62.....	17" $\frac{1}{2}$	37" $\frac{1}{2}$	18 %
1-2-62.....	17"	36" $\frac{1}{2}$	19 %
5-2-62.....	16" $\frac{1}{2}$	31"	24 %
8-2-62.....	17"	33" $\frac{1}{2}$	22 %
8-2-62.....	16" $\frac{1}{2}$	32"	22 %
12-2-62.....	16"	31" $\frac{1}{2}$	22 %
13-2-62.....	16"	33"	20 %
9-12-63.....	16"	29"	26 %
19-12-63.....	16"	33"	20 %

5. Les dosages différentiels de la prothrombine et de ses cofacteurs.

Ce sont des temps de Quick pratiqués sur plasma dilué dans un milieu qui apporte en excès les facteurs que l'on ne veut pas doser.

Dosage de la prothrombine vraie.

Selon J.-P. SOULIER, on mélange, au plasma dilué un volume égal de plasma sulfaté de bœuf auquel a été incorporé du sérum humain thromboplastiné et oxalaté, puis on mesure le temps de Quick.

Le taux trouvé était de 100 % (24" $\frac{1}{2}$ pour un témoin à 24").

Dosage de la proaccélérine.

D'après J.-P. SOULIER, on mélange à volume égal le plasma dilué et un plasma vieilli.

Le taux de la malade s'élevait de 90 % (25" $\frac{1}{2}$) pour un témoin à 23" $\frac{1}{2}$.

Dosage du complexe proconvertine Stuart : méthode de J.-P. SOULIER. Le plasma de la malade est mélangé à volume égal à du plasma de bœuf filtré sur filtre d'amiante à 20 %.

Le dosage a été pratiqué six fois et les temps trouvés ont varié de 57" à 109".

Pour le calcul des taux correspondants, nous nous sommes reportés à une abaque obtenue à partir de dilutions de plasmas témoins ; le taux de notre malade a varié de 12 % à 19 %, la moyenne étant de 16 %.

Sur un échantillon de plasma lyophilisé que nous lui avons fait parvenir M^{me} LARRIEU (1), a trouvé un taux de 18 %.

Témoin.....	24"	29"	22"	25"	19" $\frac{1}{2}$	23"
Malade	91"	109"	66"	71"	57" $\frac{1}{2}$	73"
Taux.....	12 %	14,5 %	19 %	19 %	13,2 %	18 %

Dosage de la proconvertine.

A l'aide d'un plasma d'hypoconvertinémie congénitale, M^{me} LARRIEU a trouvé sur ce même échantillon lyophilisé, un taux supérieur à 100 %.

6. Etude de la consommation de prothrombine :

Evaluation du temps de Quick du sérum, en présence de fibrinogène :

Nous l'avons effectuée selon la technique en deux temps de J.-P. Soulier. On fait incuber une minute à 37° 0,1 ml de sérum à

(1) Docteur LARRIEU, Institut de Recherches de la Faculté de Médecine Hôpital Saint-Louis, 2, place Docteur-Fournier, Paris (10^e).

examiner et 0,1 ml de thromboplastine, puis on ajoute 0,1 ml de fibrinogène et on note le temps de coagulation.

	Après 5 heures	Après 24 heures
29-1-62.....	1' 55"	
1-2-62.....	1' 05"	1' 10"
5-2-62.....	24"	45"
8-2-62.....	60"	1' 50"
9-2-62.....	29"	1' 25"
12-2-62.....	45"	1' 30"
13-2-62.....	65"	1' 45"
14-2-62.....	62"	+ de 2'
9-12-63.....	30"	
11-12-63.....	20"	35"
19-12-63.....	30"	1' 10"

Ces résultats sont difficiles à interpréter : le temps de Quick du plasma étant allongé (35") le temps de 5 heures est paradoxalement allongé, le ralentissement se traduisant sur le temps de 24 heures qui se trouve sept fois sur huit, au-dessous de la normale.

Si l'on étudie la *consommation de prothrombine vraie* dans le sérum après la coagulation, on s'aperçoit que les temps de prothrombine vraie du sérum d'un témoin varient de 73" 5 heures après la coagulation à 185" au bout de 24 heures, alors qu'ils sont respectivement de 49" et de 90" chez notre malade. Il existe donc bien un ralentissement de la consommation de prothrombine vraie dans le sérum de notre malade.

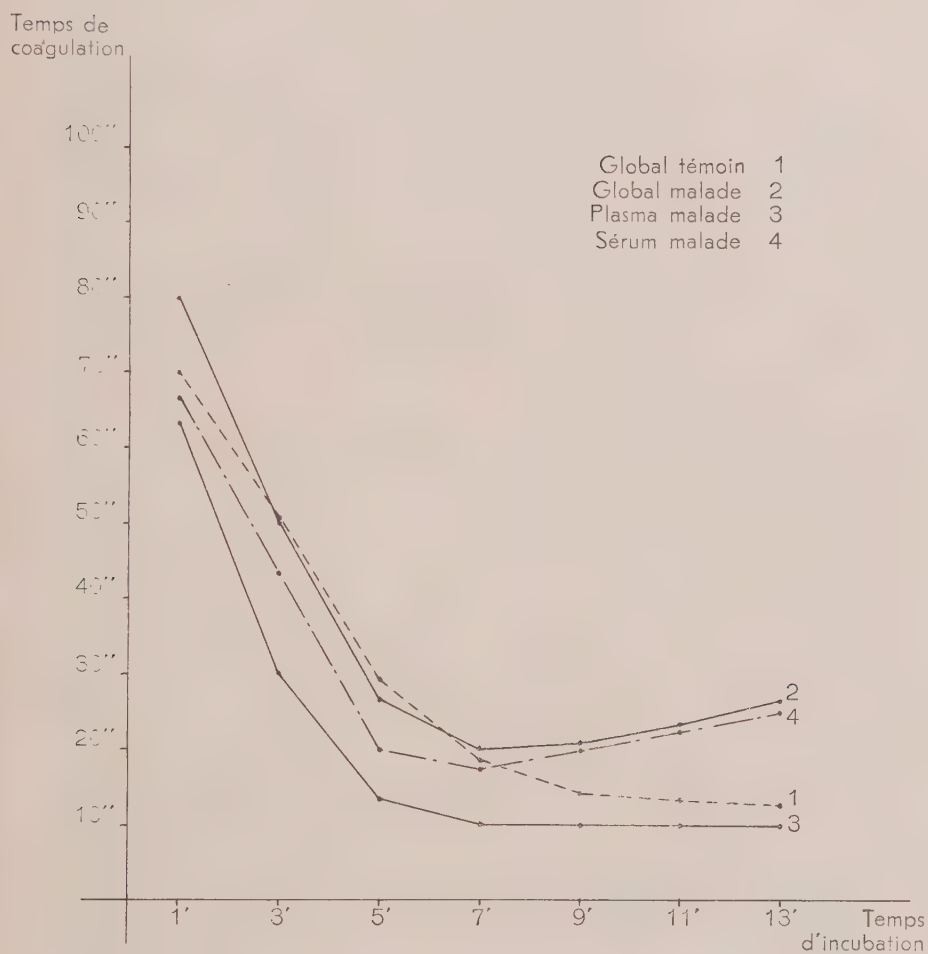
	5 heures	7 heures	24 heures
Témoin.....	73"	78"	185"
Malade	49"	57"	90"

7. L'activité plaquettaire du sérum

étudiée à l'aide de la technique d'ALAGILLE et SOULIER.

On laisse incuber ensemble un plasma témoin déplaqueté et le sérum à examiner avant de recalcifier le mélange pour obtenir un caillot. Après la coagulation, on mesure à intervalles réguliers le taux de prothrombine vraie du sérum. La prothrombine ne se consomme bien que si le sérum à examiner est doué d'une activité thromboplastique originaire des plaquettes.

Ce test a été pratiqué plusieurs fois sur le sérum de notre malade et s'est révélé constamment normal.



Test de génération de la thromboplastine de M^{mo} Thi...

Figure 8

Minutes d'incubation	2'	4'	6'	8'	10'
Malade	39"	68"	110"	120"	
Témoin	28"	35"	57"	81"	99"
Plasma déplaquetté témoin.....	25"	26"	30"	28"	32"

8. *Le test de génération de la thromboplastine de Biggs et Douglas.*

On prépare à partir d'un sang normal un plasma adsorbé, apportant du facteur antihémophilique A et de la proaccéléline et un sérum vieilli, source de facteur antihémophilique B et de facteur Stuart. On les laisse incuber à 37° en présence de céphaline, dont l'activité est équivalente à celle des plaquettes et on obtient une thromboplastine intrinsèque de plus en plus active dont on teste l'activité sur un plasma substrat témoin. Nous comparons les valeurs trouvées aux valeurs témoins décrites dans la thèse de Belleville. Les courbes obtenues sont reportées dans la figure 8.

Le test global céphaline :

Minutes d'incubation	7'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Moyenne des témoins	79"	51" 5	29" 5	18"	14" 5	13" 8	13" 4
1-2-64	72"	39"	16"	16"	21"	25"	30"
4-2-62	72"	33"	14"	15"	16"	20"	23"
8-2-62	61"	42"	17"	16"	20"	22"	23"
12-2-62	74"	75"	53"	27"	18"	20"	25"
13-2-62	78"	49"	20"	16"	32"	29"	33"
9-12-63	58"	50"	33" 5	32"	28"	28"	30"
11-12-63	79"	65"	32"	21"	20" 5	24"	24"
Moyenne	71"	50"	27"	20"	22"	24"	27"

Toutes ces courbes se ressemblent et on peut en étudier les caractères en comparant la moyenne des temps trouvés à l'aire des témoins.

La courbe suit tout d'abord le trajet de la courbe moyenne des témoins, puis la croise et lui devient supérieure. Elle sort de l'aire témoin à la onzième minute.

Cette courbe est donc en forme de cupule avec une dépression centrale.

On peut donc conclure que, dans la diathèse Stuart, la vitesse de formation et la quantité de thromboplastine formées sont normales jusqu'à la septième minute, l'activité se dégradant ensuite.

Etude de la quantité de thromboplastine formée.

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Moyenne des témoins	0,5 %	5 %	30 %	79 %	100 %	103 %	106 %
Malade	0,5 %	5 %	37 %	68 %	58 %	48 %	37 %

Le taux est voisin de celui des témoins, jusqu'à la septième minute où il atteint 68 %. A partir de ce moment, la thromboplastine paraît se dégrader très rapidement, puisque le taux n'est plus que de 48 % à la onzième minute et de 37 % à la treizième minute.

Le test plasma céphaline.

Il est comparable à celui des témoins.

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Malade	64"	33"	13"	10"	10"	10"	10"
Témoin.....	79"	51" 5	29" 5	18"	14"	13" 8	13" 4

Le test sérum-céphaline.

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Valeur témoins	79"	51" 5	29" 5	18"	14"	13" 8	13" 4
1-2-62	74"	50"	20"	15"	21"	29"	31"
5-2-62	61"	33"	14"	13"	15"	17"	18"
8-2-62	67"	38"	13"	18"	23"	24"	27"
12-2-62	70"	63"	35"	15"	14"	19"	23"
13-2-62	84"	51"	15"	20"	21"	27"	28"
9-12-62	42"	26" 5	22"	23"	25"	25"	23" 5
11-12-62	62"	31"	20" 5	21"	23"	23"	25" 5
Moyenne.....	66"	43" 5	20"	18"	20"	23" 5	25"

La courbe a le même aspect cupuliforme que celle du test global. Elle croise celle de la moyenne des témoins à la septième minute, puis sort de l'aire normale à la onzième minute.

On peut donc conclure que notre malade à un test de génération de la thromboplastine global perturbé par trouble du test sérique, le test plasmatique étant normal.

9. Méthodes utilisant des thromboplastines incomplètes.

Le temps de céphaline. En utilisant la céphaline, on se trouve en présence d'une activité thromboplastinique incomplète qui équivaut à celle des plaquettes. Nous avons ajouté à 0,1 ml de plasma oxalaté déplaqué un volume égal de céphaline préparée selon BELL et ALTON et de Cl_2Ca M/40.

Les temps de la malade étaient constamment augmentés, cette augmentation allant de 4" à 17", la céphaline étant diluée au 1/500.

Témoin.....	60"	53"	95"
Malade	77"	57"	105"

Le temps de Stypven. C'est le temps de coagulation du plasma oxalaté, recalcifié en présence de venin de *Vipera Russelli*, commercialisé sous le nom de Stypven.

Les dilutions de Stypven ont varié selon les différents lots utilisés entre le 1/50 000 et le 1/480 000.

Témoin.....	15"	19"	15"	17"	25"
Malade	22"	26"	20"	24"	30"

Le temps de Stypven de la malade est constamment supérieur à celui du témoin, l'écart trouvé étant de 5" à 7".

Temps de Stypven-céphaline. On combine ici le temps de Stypven et le temps de céphaline. Le temps obtenu est un temps plus spécifique indépendant non seulement des facteurs antihémophiliques et de la proconvertine, mais aussi des plaquettes. Ce temps ne dépend plus que de la prothrombine, de la proaccélélerine et du facteur Stuart. Nous avons utilisé la technique de DE POTTER et DE VRIES.

Témoin.....	17"	15"	15"	12"	13" 5	16"
Malade	25"	19"	21"	18" 5	17" 5	20"

L'allongement du temps de Stypven-céphaline se retrouve à chaque examen, il est de 4" à 8". Les dilutions de Stypven varient du 1/50 000 au 1/200 000 et celles de céphaline du 1/200 au 1/500.

A titre de contrôle, nous avons pratiqué un temps de Stypven-céphaline sur un échantillon de plasma de Dante Cor... (obs. n° 11) que nous avait aimablement fait parvenir le Dr SAMAMA (1). Nous avons trouvé le même allongement (20" pour un témoin à 16").

10. Dosage du facteur Stuart.

Nous avons utilisé la technique de DE POTTER et DE VRIES, d'après BACHMANN. La plasma de la malade est mis en présence d'un plasma de bœuf filtré sur amiante apportant prothrombine vraie et proaccélélerine. Un temps de Stypven-céphaline est alors pratiqué sur le mélange, le temps trouvé étant alors spécifique du taux de facteur Stuart.

Nous nous sommes reportés à une série de dilutions de plasmas témoins afin de traduire les temps trouvés en pourcentage de facteur Stuart.

Les taux trouvés ont varié de 9 % à 18 %, leur moyenne étant de 12 %.

(1) Docteur SAMAMA, Service du Professeur Marchal, Hôpital Broussais 96, rue Didot PARIS.

Témoin .	13"	10"5	21" $\frac{1}{2}$	23"	17"	15"	26"
Malade .	19"	18"	32"	35"	25"	22"	44"
Taux ...	18 ‰	11 ‰	11 ‰	10.5 ‰	12 ‰	11 ‰	9 ‰

A l'aide de technique différente, utilisant comme réactif un plasma de diathèse Stuart, M^{me} LARRIEU a trouvé sur l'échantillon lyophilisé un taux de 5 ‰.

D. ETUDE DES CORRECTIONS « IN VITRO ».

Nous avons cherché à corriger *in vitro* les tests perturbés.

Le temps de Quick du plasma est corrigé par un volume égal :

- de plasma témoin,
- de plasma d'un malade atteint d'hypoconvertinémie congénitale (Pierre P. D.).

Il ne l'est pas par le plasma de Dante Cor... (diathèse Stuart, obs. n° 11).

Le temps de proconvertine Stuart est corrigé par un volume égal :

- de plasma témoin,
- de plasma d'un malade atteint d'hypoconvertinémie congénitale.

Il ne l'est pas par le plasma de Dante Cor...

Le temps de Stypven et le temps de Stypven-céphaline sont corrigés par un volume égal de plasma témoin.

Ils ne le sont pas par le plasma de Dante Cor...

	Quick	Complexe VII	Stypven	Stypven- céphaline	Stuart
T	15"	29"	20"	16"	23"
Sch... ..	65"	82"	24"	20"	36"
Cor... ..	115"	95" $\frac{1}{2}$	28" $\frac{1}{2}$	20"	51"
T+Sch... ..	16" $\frac{1}{2}$	28"	21"	19"	28"
T+Cor... ..	19" $\frac{1}{2}$	21"	22"	18"	28" $\frac{1}{2}$
Sch.+Cor....	62"	90"	25"	19"	34"
Pierre P.D. .	23"	42"			
T+Pierre ..	16"	28"			
Pierre+Sch.		37"			

Le test de génération de la thromboplastine est corrigé par un volume égal de sérum témoin, de sérum d'hémophile B.

Il ne l'est pas par le sérum atteint de diathèse Stuart (obs. n° 12) (examen pratiqué à l'aide d'un échantillon aimablement envoyé par le Docteur SAMAMA).

	1'	3'	5'	7'	9'	11'	13'
Sch... ..	72"	39"	16"	16"	21"	25"	30"
Hémophile B	80"	50"	39"	37"	36"	46"	47"
Fer... ..	65"	54"	48"	26"	26"	29"	33"
T + Sch... ..	50"	27"	13"	12"	16"	17"	20"
Hémo. + Sch... ..	61"	46"	16"	11"	16"	16"	19"
Sch... + Fer... ..	70"	40"	16"	18"	26"	28" $\frac{1}{2}$	33"

E. LES CORRECTIONS « IN VIVO ».

Elles ont été pratiquées à deux reprises :

— en 1962 à titre d'essai,

— en 1963 à titre thérapeutique lors de l'accouchement.

1. En 1962 (voir figure 9).

Nous avons pratiqué une épreuve thérapeutique en utilisant 20 ml de la fraction CSB qui étaient l'équivalent quant aux concentrations en proconvertine et en facteur Stuart, de un litre de plasma frais.

Etude du taux de complexe prothrombinique.

Au moment de l'injection, il est de 24 %.

Il atteint 47 % une heure après. Il descend ensuite à 34 % à la quatrième heure, puis à 38 % à la vingt-quatrième heure.

Quarante-huit heures après il est de 16 %, toute correction du temps de Quick a donc disparu.

Etude du taux de complexe proconvertine Stuart.

Au moment de l'injection, il est de 18 %.

Il atteint 60 % une heure après, descend rapidement à 35 % à la quatrième heure, puis lentement jusqu'à la vingt-quatrième heure où il est de 30 %.

Quarante-huit heures après, il est de 23 % soit encore supérieur au taux de départ.

Etude du taux de facteur Stuart.

Au moment de l'injection il est de 11 %.

Il atteint 65 % une heure après, descend rapidement à 30 % à la quatrième heure, puis à 15 % à la vingt-quatrième heure.

Trente heures après on retrouve le taux de départ (10,5 %).

Etude du test de génération de la thromboplastine.

Il est normalisé une heure après l'injection et l'est encore quarante-huit heures après.

	Complexe prothromb.	Complexe VII	Facteur Stuart	T.G.T.
O heure	24 %	18 %	11 %	68 %
1 heure	47 %	60 %	65 %	86 %
4 heures	43 %	35 %	30 %	
6 h 30	41 %	35 %	25 %	100 %
24 heures	38 %	30 %	15 %	100 %
30 heures	35 %	30 %	10,5 %	
48 heures	16 %	23 %	9 %	100 %

Correction réelle et correction théorique.

La malade pesait alors 56 kg, sa masse sanguine étant de 4,20 litres et son volume plasmatique de 2,31 litres pour un hématoците à 45 %.

Le taux de facteur Stuart de la malade, alors de 11 % correspondait, compte tenu de son volume plasmatique à : $2,31 \times 11 = 25,2$ unités de facteur Stuart.

On peut estimer la quantité de facteur Stuart apportée par les 20 ml de C.S.B. (équivalent à un litre de plasma frais) à : $100 \times 1 = 100$ unités de facteur Stuart.

Le quotient de ces deux quantités (quantité de facteur Stuart de la malade ÷ quantité apportée) par le volume plasmatique nous donne le taux de facteur Stuart théorique, après l'injection de C.S.B.

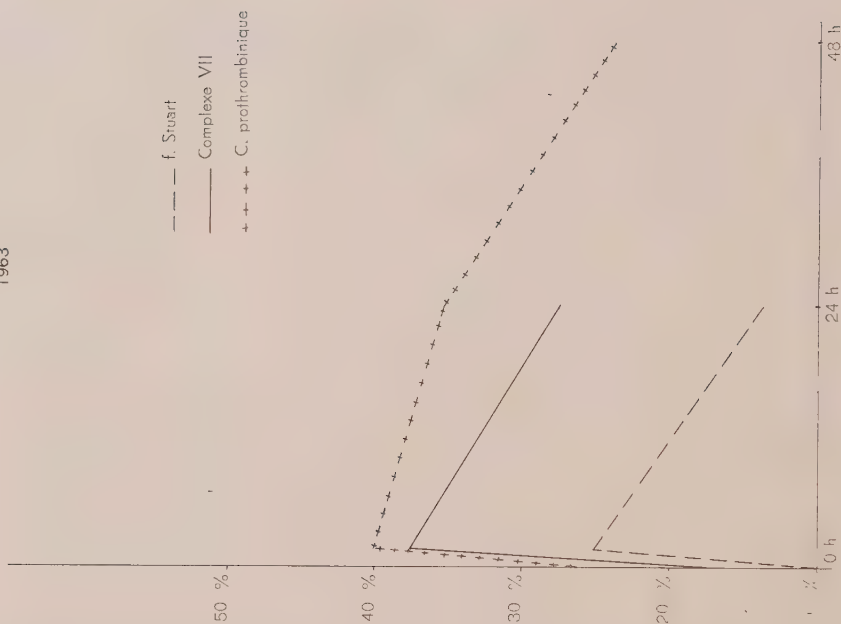
soit : $\frac{100 + 25,2}{2,31} = 54$ unités correspondant à un taux de 54 %.

Le taux de facteur Stuart trouvé une heure après l'injection chez notre malade exprime donc assez bien la réalité puisqu'il est finalement peu différent du taux théorique de 54 % si l'on tient compte de l'erreur probable commise dans l'estimation du volume plasmatique.

Demi-vie du facteur Stuart.

D'après les dosages effectués, nous pouvons dire que la demi-vie du facteur Stuart est approximativement de vingt-quatre heures.

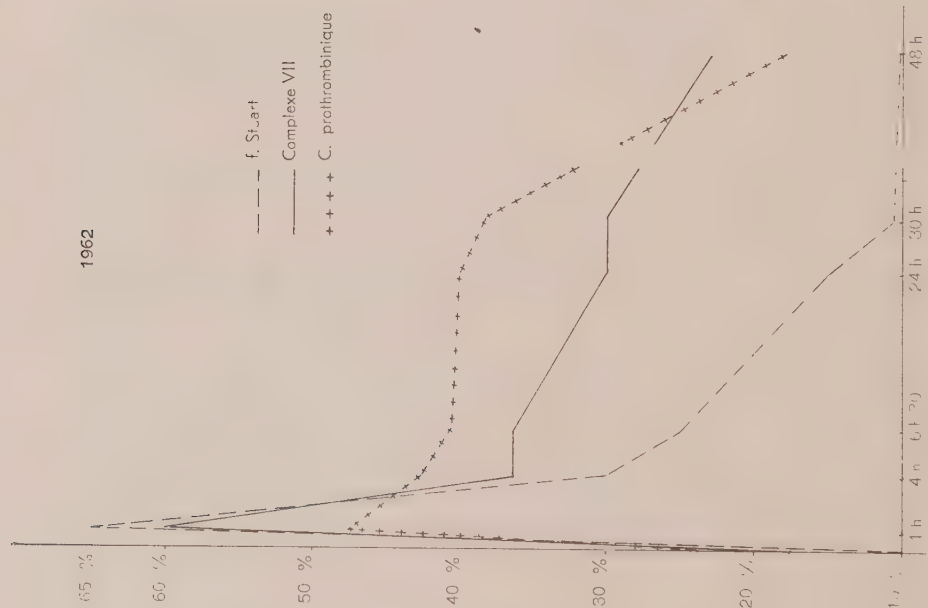
1963



Epreuve de correction par le C. S. B.

Figure 10

1962



Epreuve de correction par le C. S. B.

Figure 9

2. En 1963.

Lors de son accouchement (figure 10).

Devant le bon effet correcteur obtenu l'année précédente nous avons à nouveau utilisé la fraction C.S.B.

La malade a reçu à nouveau 20 ml de fraction C.S.B. mais équivalent à 1 200 ml de plasma frais.

Grâce à cette quantité de C.S.B. il n'y eut aucune hémorragie lors de la délivrance, dans ses suites immédiates, ni dans les jours qui suivirent l'accouchement.

Etude du taux de complexe prothrombinique.

Au moment de l'injection il est de 22 % et une heure après il atteint 40 % à la vingt-quatrième heure il est de 35 % pour revenir quarante-huit heures après à 24 %, taux voisin de celui du départ.

Etude du complexe proconvertine Stuart.

Au moment de l'injection il est de 18 %, une heure après il atteint 39 %, puis à la vingt-quatrième heure, il est de 28 %.

Etude du taux de facteur Stuart.

Au moment de l'injection il est de 11 %, une heure après il atteint 25 % puis à la vingt-quatrième heure il est de 14 %.

Etude du test de génération de la thromboplastine.

Il est normalisé un heure après l'injection et l'est encore quarante-huit heures après.

En raison des variations considérables des volumes sanguin et plasmatique au cours de l'accouchement et dans ses suites immédiates, nous ne pouvons effectuer le calcul de la correction théorique.

	Complexe prothromb.	Complexe VII	Stuart	Taux de thromboplastine (formée à la 11 ^e min.)
O heure	22 %	18 %	11 %	48 %
1 heure	40 %	39 %	25 %	100 %
24 heures	35 %	29 %	14 %	
48 heures	24 %			

3. *Etude comparative des deux épreuves thérapeutiques par le C.S.B.*

Les taux obtenus pour le complexe prothrombinique, le complexe proconvertine Stuart, le facteur Stuart sont nettement moins

élevés au cours de l'accouchement qu'ils ne l'étaient l'année précédente. Ceci est probablement dû à une utilisation du facteur de coagulation dès son injection.

C. — ÉTUDE FAMILIALE

A. ÉTUDE FAMILIALE CLINIQUE.

Le père (5), mort subitement à 54 ans, a présenté à l'âge de 40 ans deux épistaxis abondantes, durant la guerre de 1914-18, il a été amputé d'un bras pour blessure, sans complication hémorragique.

La mère (12) Alice, âgée de 57 ans, n'a aucun antécédent hémorragique, elle a été opérée à quatre reprises sans incident et ses accouchements furent normaux.

La sœur (17) de la malade, Monique, est âgée de 22 ans. Les règles sont normales et, mère de deux enfants, ses accouchements n'ont pas eu de complication.

Une autre sœur (16) Michèle, est morte à l'âge de 2 mois d'une bronchopneumonie.

Du côté maternel :

La grand-mère, Marie (3) eut quatre grossesses normales ; hypertendue, elle fit, à 40 ans, une épistaxis abondante. Elle mourut à 50 ans.

Le grand-père (4), Clovis, vécut jusqu'à 78 ans, sans avoir été malade.

Deux tantes, Odette (13) 55 ans et Paulette (14) 50 ans. L'une mère de trois enfants et l'autre de quatre n'ont pas d'antécédent hémorragique.

L'oncle maternel, Noël (15), saigna une fois après une intervention O.R.L., pour cloison déviée sans avoir besoin de transfusion. Il eut de nombreuses extractions dentaires, sans complication hémorragique.

Les sept cousins (25 à 31) germains sont tous en bonne santé.

Du côté paternel : les renseignements sont moins précis :

Le grand-père, Jules-Alfred (1), éthylique, est mort à 60 ans,

La grand-mère Marceline (2) à 80 ans ; aucun d'eux ne présenta d'affection hémorragique. Ils eurent sept enfants, dont deux sont morts en bas âge (10-11),

Une tante, Marcelle (16) est en bonne santé,

Deux oncles, Jules (7) et Louis (8), sont décédés sans avoir présenté d'histoire hémorragique.

L'autre tante, Ernestine (9), a présenté des hémorragies à l'âge de 34 ans, qui furent guéries par le traitement local.

Sa fille, Simone (24), cousine germaine de la malade, a présenté des hémorragies après avulsions dentaires.

Les cinq autres cousins germains (19 à 23) sont tous en bonne santé.

B. ETUDE FAMILIALE BIOLOGIQUE.

Notre étude n'a pu porter que sur la famille maternelle de la malade.

La mère de la malade (12).

- T.C. : normal (9' 30" - 14').
- Temps de Howell : normal (2' 20").
- *Temps de Quick* allongé : 20" (T=16"), correspondant à un taux de complexe prothrombinique de 60 %.
- Temps de Stypven : normal (21") T=24".
- Taux de complexe proconvertine Stuart : 62 %.
- Taux de facteur Stuart : 46 %.
- Consommation de prothrombine normale.
- T.G.T. : normal.

Une tante maternelle de la malade : Odette (13).

- T.C. : normal (9' - 9'30").
- Temps de Howell : 3'.
- Temps de Quick légèrement allongé : 17" (T=17") correspondant à un taux de complexe prothrombinique de 88 %.
- Temps de Stypven : normal (24" $\frac{1}{2}$ - T=25").
- Taux de complexe proconvertine Stuart : + de 100 %.
- Taux de facteur Stuart : + de 100 %.
- Consommation de prothrombine : normale.
- T.G.T. : normal.

L'autre tante maternelle de la malade : Paulette (14).

- T.C. : normal.
- Temps de Howell : normal (3').
- *Temps de Quick* allongé : 17" $\frac{1}{2}$ (T=17"), correspondant à un taux de complexe prothrombinique de 82 %.
- Temps de Stypven : normal (24" $\frac{1}{2}$ - T=25").
- Taux de complexe proconvertine Stuart : + de 100 %.

- Taux de facteur Stuart : + de 100 %.
- Consommation de prothrombine : normale.
- T.G.T. : normal.

L'oncle de la malade : Noël (15).

- T.C. : normale (13' - 16').
- Temps de Howell : normal (2' 30").
- Temps de Quick allongé : $19'' \frac{1}{2}$ (T=16"), correspondant à un taux de complexe prothrombinique de 64 %.
- Temps de Stypven : normal ($25'' \frac{1}{2}$ - T=25").
- Taux de complexe proconvertine Stuart : 67 %.
- Taux de facteur Stuart : 71 %.
- Consommation de prothrombine : normale.
- T.G.T. : normal.

La sœur de la malade : Monique (17).

- T.C. : normal.
- Temps de Quick allongé : 18" 5 pour 16", correspondant à un taux de complexe prothrombinique de 72 %.
- Taux de complexe proconvertine Stuart : 100 %.
- Consommation de prothrombine : normale.
- T.G.T. : normal.
- Temps de Stypven : normal (25" - T=25").
- Taux de facteur Stuart : 108 %.

Nous pouvons donc considérer la mère de la malade et son oncle maternel comme hétérozygotes.

L'ensemble de ces données génétiques est consigné dans la figure 11.

CHAPITRE IV

LA DIATHÈSE STUART : ÉTUDE ANALYTIQUE

Dans une première partie, nous analyserons les manifestations cliniques ; nous examinerons ensuite les données biologiques et génétiques. Nous terminerons en essayant de définir dans leurs grandes lignes le diagnostic, le pronostic et le traitement de cette diathèse.

I. — ÉTUDE CLINIQUE DE LA DIATHÈSE STUART

C'est essentiellement l'étude des hémorragies, de leurs conditions d'apparition, de leurs localisations et de leur évolution.

1^e CONDITIONS D'APPARITION.

Le sexe a été précisé dans 48 observations (non précisé dans les obs. 22, 23, 24). 24 malades sont du sexe masculin, 24 du sexe féminin. La diathèse frappe donc également les individus des deux sexes.

L'âge du début a été précisé dans 42 cas. Il s'est produit à la naissance ou dans la première semaine de la vie dans 9 cas, soit 22 % des cas (obs. 3, 4, 7, 8, 15, 29, 46 et 48). Il s'est agi trois fois d'une hémorragie ombilicale (1, 5 et 48), deux fois d'une hémorragie buccale (8 et 11), deux fois d'une épistaxis (3 et 4), une fois d'une hémorragie vaginale et d'un melaena (7), une fois d'ecchymoses (46).

Au cours de la première année de la vie, on relève 8 cas, soit 19 % (6, 20, 21, 34, 35, 41, 44 et 51). On retrouve ici, comme première manifestation, des ecchymoses et des épistaxis.

Entre 1 an et 10 ans, le syndrome hémorragique apparaît chez 20 malades, soit 48 % des cas. A ce moment, les modes de début sont très variés : épistaxis, hémorragies après extraction dentaire, ecchymoses sont les manifestations les plus fréquentes.

Entre 10 et 20 ans, 5 malades commencent leur histoire hémorragique (10, 12, 29, 36 et 40), soit 10 % des cas. 3 ont entre 10 et 14 ans (10, 36 et 40), 2 ont 20 ans (12 et 29).

Cette étude nous montre que la diathèse a commencé à se manifester :

- avant l'âge de 14 ans, dans 90 % des cas ;
- avant l'âge de 1 an, dans 40 % des cas ;
- à la naissance ou dans la première semaine de la vie, dans 22 % des cas.

La diathèse se manifeste donc précocement.

Le mode de début est précisé dans 31 cas. On retrouve par ordre de fréquence :

- des épistaxis dans 39 % des cas ;
- des hémorragies ombilicales dans 10 % des cas ;
- des ecchymoses dans 10 % des cas également ;
- une seule fois, on retrouve : gingivorragie, hémorragie buccale, hémarthrose, hémorragie cutanée après coupure, melaena, épanchement pleural hémorragique, hémorragie du post-partum, ménorragie, hémorragie après amygdalectomie, diarrhée hémorragique.

En somme, les épistaxis, les hémorragies ombilicales, les ecchymoses et les hémorragies après extraction dentaire sont les modes de début les plus fréquents, rencontrés dans 70 % des cas.

2^o LES HÉMORRAGIES EXTÉRIORISÉES.

Nous grouperons sous ce titre les hémorragies des muqueuses, extériorisées par le nez, la bouche, l'anus, l'urètre ou le vagin et les hémorragies par plaies tégumentaires traumatiques ou opératoires.

Les épistaxis se rencontrent chez 25 sujets, soit 49 %. Dans la moitié de ces cas, elles ont constitué le mode de début.

Les hémorragies buccales ont été retrouvées dans 30 cas, soit 58 %, alors qu'elles n'ont été le mode de début que dans 16 % des cas. Il s'agit presque toujours de gingivorragies (27 cas, soit 52 %) qui, dans 14 cas, ont été provoquées par des extractions dentaires et dans 2 cas ont accompagné des poussées dentaires. Les hémorragies des lèvres n'ont été notées que dans 3 cas. On ne retrouve pas d'hémorragie de la langue, des joues ou du palais.

6 malades ont présenté des *hémorragies pharyngées*, pour 5 d'entre eux à la suite d'une intervention sur les amygdales qui dans un cas (45), a constitué le mode de début de la maladie ; un seul malade (39) a présenté des hémorragies pharyngées spontanées.

Un malade a eu des *hémoptysies* (43).

Des *hémorragies digestives* ont été décrites dans 10 observations (20 % des cas) : 4 malades ont présenté des hémartémèses, 3 des melaenas et 3 des rectorragies. Un bilan radiologique, à la recherche d'une cause locale, a été pratiqué chez 2 malades. Dans un cas (obs. 36), il a montré l'existence d'un ulcère duodénal ; dans l'observation n° 30, il a révélé « des images de duodénite mineure ».

Les hématuries sont fréquentes : 14 malades en ont présenté (30 % des cas). Aucune étiologie n'a été retenue, sauf dans l'observation n° 11 où l'hématurie est apparue à la suite d'un effort et a accompagné un hématome du psoas. Il n'a pas été signalé d'hémorragie urétrale.

Les hémorragies génitales de la femme méritent une place à part. Sur 24 malades du sexe féminin, on a observé une seule fois une hémorragie génitale néo-natale. Elle représentait d'ailleurs le mode de début de l'affection chez une petite fille âgée de 3 jours (obs. 7).

Les hémorragies postpubertaires sont retrouvées chez 9 malades sur les 12 qui ont été suivies après la période pubertaire ; 6 femmes ont présenté des métrorragies très abon-

dantes entraînant une anémie et nécessitant des transfusions (obs. 9, 10, 13, 27, 31 et 48). Ces hémorragies ont fait pratiquer une hystérectomie chez 3 malades (9, 13 et 27).

Des grossesses sont survenues chez 4 malades, dont 3 avaient eu, auparavant, des ménorragies. Il n'y a pas eu d'hémorragies gravidiques. La malade 43 a été enceinte à deux reprises et chaque fois sa grossesse s'est terminée par un avortement au troisième mois, non accompagné d'une hémorragie importante. La malade n° 29 a présenté une hémorragie de la délivrance qui a été la première manifestation de la diathèse. Notre malade (31) qui avait eu des ménorragies a eu un traitement préventif par la fraction C.S.B. et son accouchement s'est déroulé sans incident. Au cours de sa grossesse, la malade 45 qui avait présenté des ménorragies a vu ses troubles cliniques et biologiques améliorés. Elle a accouché sans incident, mais, à la fin de la période d'allaitement, ses hémorragies sont apparues à nouveau.

Les hémorragies tégumentaires sont fréquentes et se rencontrent dans 25 cas (50·0%). Celles occasionnées par des plaies cutanées traumatiques sont retrouvées chez 9 malades, soit 19 % des cas (11, 12, 22, 23, 24, 34, 35, 38 et 39). Des hémorragies après ponction veineuse sont signalées deux fois (19 et 20).

10 malades ont saigné pour *plaie cutanée opératoire* : trois fois après un acte de petite chirurgie (incision d'un furoncle, obs. 5 ; incision d'un hématome sous-cutané, obs. 12 et 31). Sept fois il s'est agi d'une hémorragie après intervention chirurgicale ; elle a entraîné la mort dans un cas (26). Une fois, l'intervention chirurgicale n'a provoqué aucune hémorragie (obs. 47), mais l'opération a eu lieu avant l'apparition clinique de la maladie, ce qui pose le problème d'un déficit acquis chez ce malade. Le cas du malade n° 26 est complexe : opéré deux fois sans incident à 10 et 52 ans, il a saigné à 58 ans après une intervention pour éviscération. Il est mort à l'âge de 60 ans dans les suites d'une prostatectomie, sans que l'on puisse soupçonner, pour cette dernière manifestation, une étiologie autre que le déficit en facteur Stuart.

Les hémorragies ombilicales, retrouvées dans 4 cas (1, 5, 8 et 39), ont été trois fois la première manifestation hémorragique (1, 5 et 39). Elles sont apparues à la naissance (1), quelques jours après (5 et 8), ou à la chute du cordon (39).

3^o LES HÉMORRAGIES INTRATISSULAIRES.

Du purpura a été noté chez 5 malades (10 %) ; il s'agit des observations n^{os} 9, 15, 20, 33 et 43.

Des ecchymoses ont été observées chez 11 malades, soit 20 % des cas.

Des hématomes sous-cutanés sont très fréquents : 21 malades, soit 43 % des cas, en ont présenté.

Les hématomes intramusculaires sont rares et ne se retrouvent que chez 5 malades. Ils sont de sièges divers : psoas (11), avant bras (49), fesses (44 et 50) et toujours consécutifs à des traumatismes importants : chute, effort violent.

Les hémarthroses constituent une manifestation fréquente, rencontrée chez 16 malades (31 %). Elles n'ont été qu'une seule fois le mode de début de la diathèse (42). Leur siège n'est précisé que dans 8 cas ; un malade (50) a présenté des atteintes multiples, tous les autres n'ayant qu'une ou deux articulations atteintes. Dans 4 cas, on relève une atteinte de la tibiotarsienne (34, 41, 42 et 44). Dans 2 cas, il s'agit du genou (35 et 38) et du coude (35 et 38). Une seule malade a présenté une atteinte d'une petite articulation, il s'est agi d'une métacarpophalangienne (34). Sur l'évolution de ces hémarthroses, nous avons peu de renseignements. 2 malades ont gardé des séquelles (35 et 38), un a récupéré totalement sa mobilité articulaire (44).

Nous avons relevé 6 cas d'*hémorragies cérébro-méningées*, soit 12 % des cas (5, 7, 8, 21, 39 et 36). 3 malades en sont morts (5, 39 et 46), un a constitué une hydrocéphalie dans les suites (7) et les 2 derniers (8 et 21) ont récupéré sans séquelle. Ces hémorragies cérébro-méningées n'ont jamais été le mode de début de l'affection.

Une hémorragie intrapleurale est apparue dans un cas (21).

Dans 2 observations, on retrouve la notion d'hémorragie intrapéritonéale au cours de l'ovulation (9 et 10), ce qui, dans l'observation n° 10, a été vérifié après laparotomie exploratrice.

Un malade a présenté une hémorragie rétinienne (7), la cécité qu'elle a entraînée a d'ailleurs régressé.

4^o EVOLUTION DE LA DIATHÈSE STUART.

La mort est survenue dans 6 cas :

- Trois fois avant 1 an et il s'est agi alors d'une hémorragie cérébroméningée à l'âge de 3 mois (5), de 6 mois (46) et à 9 mois (39) ;
- Une fois à 7 ans au cours d'un syndrome hémorragique diffus : épistaxis, gingivorragie, hématome sous-cutané (obs. 50) ;
- Une fois à 17 ans à la suite d'un choc hémorragique (obs. 48) ;
- Une fois à 60 ans pour une hémorragie incoercible, après prostatectomie (obs. 26).

Dans les trois derniers cas, c'est l'abondance du saignement qui a entraîné la mort, alors que dans les trois premiers elle était due à la localisation cérébroméningée de l'hémorragie.

Trois femmes ont dû subir une *hystérectomie* (9, 13 et 27).

Les épisodes hémorragiques ont aussi entraîné des *séquelles* : hydrocéphalie après hémorragie cérébroméningée (7), séquelles d'hémarthroses.

Des *transfusions* ont été pratiquées chez 19 malades (40 % des cas). Chaque intervention (petite chirurgie, avulsion dentaire, opération) a provoqué une hémorragie et, dans tous les cas, a nécessité plusieurs transfusions. Pour ne pas entraîner un saignement trop abondant, les accouchements ont dû avoir lieu sous transfusion.

L'abondance des hémorragies, leur répétition, leur caractère spontané, ou provoqué, nous permettent de décrire à la maladie trois formes (nous excluons les observations 19, 20, 21, 46 et

47 qui ne sont pas assez détaillées et l'observation 26 qui prête à discussion).

● **La forme grave** est caractérisée par des hémorragies abondantes, récidivantes et de siège multiple. Leur fréquence et leur importance conduisent à transfuser fréquemment ces malades, 7 malades (12 %), ont présenté cette forme :

- dans l'observation n° 5, la malade présenta des hémorragies du cordon, des hématomes sous-cutanés, des hématémèses et mourut à 5 mois d'une hémorragie cérébrale ;
- la malade n° 7 fit une hémorragie vaginale, des melaenas et une hémorragie cérébrale. Elle nécessita des transfusions hebdomadaires ;
- la malade n° 8 présenta des hémorragies rectales, ombilicales, des ecchymoses et des épistaxis et dut être transfusée une fois par semaine, fit une hémorragie intracrânienne provoquée par l'interruption de ce traitement ;
- l'observation n° 39 est celle d'un nourrisson dont les hémorragies furent diffuses : melaenas, hémorragies ombilicales, hématémèses, hémorragie cérébroméningée et qui mourut à l'âge de 9 mois ;
- la malade de LEWIS, FRESH et FERGUSON (48) fit une hémorragie ombilicale, des ecchymoses, des hémorragies gingivales, des hématuries puis des ménorragies post-pubertaires. Elle mourut à 17 ans d'un choc hémorragique ;
- SOARES et PAREIRA (50) rapportent le cas d'un garçon dont l'histoire hémorragique débuta à 7 ans ; il présenta des épistaxis, des hématomes sous-cutanés et intramusculaires, des gingivorragies et mourut d'hémorragie malgré les transfusions qu'il reçut ;
- le malade n° 51 fit, entre 9 et 15 mois, des hématomes sous-cutanés diffus et importants, une hémorragie gingivale incoercible et dut être transfusé quotidiennement pendant trois semaines.

● **La forme moyenne** se présente avec des hémorragies spontanées de moindre importance, tant par leur fréquence que par leur abondance. 33 malades (80 % des cas) en sont atteints, le type de description étant M. Stuart, qui présenta une hémorragie ombilicale, puis des épistaxis, des ecchymoses et des melaenas. Il ne fut transfusé que pour subir des extractions dentaires.

Hormis les métrorragies, les hémorragies spontanées que présentent ces malades nécessitent rarement des transfusions. On ne peut dire chez ces malades que le siège des hémorragies est différent de celui des malades qui présentent la forme grave; le début peut être, lui aussi, très précoce (hémorragie ombilicale). Ces malades mènent une vie normale et le danger réside pour eux dans les hémorragies provoquées (petite chirurgie, extraction dentaire, chirurgie, accident) auxquels s'ajoute, chez la femme, l'accouchement; tous ces épisodes peuvent s'accompagner d'un saignement très abondant.

● **La forme fruste** se caractérise par l'absence de syndrome hémorragique spontané, la diathèse ne se révélant qu'à l'occasion de traumatismes importants ou d'interventions.

Cette forme fruste se retrouve chez 5 malades (2, 12, 29, 30 et 38), soit 8 % des cas. Ils sont d'autant plus facilement exposés au risque hémorragique que l'existence de la diathèse n'est pas soupçonnée; c'est le cas des 2 malades de IZARN (29 et 30), qui n'avaient pas présenté d'hémorragie et dont la première manifestation hémorragique faillit être la dernière.

Les modalités de l'évolution varient selon l'âge et le sexe : aux hémorragies diffuses propres à la diathèse s'ajoutent d'autres modes de saignement :

- à la naissance et dans les premières années de la vie, l'enfant présentera des hémorragies du cordon, puis pourra faire des hémorragies cérébro-méningées de pronostic très grave ;
- dans l'enfance, il sera plus particulièrement exposé aux traumatismes : hématomes sous-cutanés, hémarthroses ;

- dès la puberté, la jeune fille présentera volontiers des ménorragies parfois très abondantes ;
- à l'âge adulte, l'homme pourra faire des hémorragies de section et des hématomes intramusculaires ;
- chez la femme, si la grossesse se déroule normalement, la délivrance peut se compliquer d'une hémorragie très grave ;
- à tous les âges, enfin, les interventions chirurgicales entraîneront un saignement important.

II. — ÉTUDE BIOLOGIQUE

Elle nous conduira à étudier les troubles observés au cours des bilans de coagulation et leurs corrections *in vitro* et *in vivo*.

1^o LES BILANS D'HÉMOSTASE ET DE COAGULATION.

Le premier temps de l'hémostase.

Les *plaquettes* sont en nombre normal chez tous les malades.

Le *temps de saignement*, pratiqué dans 38 cas, est normal chez 31 malades (82 %), il est allongé dans 7 cas (7, 8, 9, 19, 20, 47 et 49) et les temps trouvés sont de 8 minutes (8 et 47), 11 minutes (19), 60 minutes (20) ; le temps du malade n^o 9 est allongé une fois sur deux et celui de la malade n^o 49 varie de 3 minutes 30 secondes à 30 minutes.

Exploration de la coagulation proprement dite.

a) *Les tests globaux :*

Le *temps de coagulation* pratiqué chez 49 malades est normal chez 21 d'entre eux et allongé chez les 28 autres. Parmi les cas où il est allongé, sept fois cet allongement est discutable (13, 14, 15, 16, 17, 18 et 44), car supérieur de 1 à 2 minutes à la normale. Dans les 21 autres cas, il est franchement allongé (temps compris entre 14 minutes et 100 minutes). Six fois, les temps sont entre 14 et 20 minutes, sept fois entre 20 et 35 minutes, quatre fois de 35 à 100 minutes (6, 20, 37 et 46).

Le malade de HAGEN et WASTON (9) avait un temps de coagulation variable : normal six fois sur dix, il atteignait parfois 55 minutes.

Le temps de coagulation est donc allongé dans 57 % des cas, cet allongement pouvant être très important.

Le temps de Howell pratiqué chez 21 malades est allongé dans 7 cas et normal dans les 14 autres cas. On n'observe aucune discordance entre son allongement et celui du temps de coagulation. Il a été exécuté dans 6 des 7 cas où l'allongement de ce dernier était discutable (13, 14, 15, 16, 17, 18) et a été trouvé normal.

Le test de tolérance à l'héparine a été pratiqué chez 3 malades, qui tous avaient un temps de coagulation normal (19, 31 et 34). Le test de notre malade (31) était normal, par contre celui des 2 autres malades est nettement dans la zone d'hypo-coagulabilité.

Le thromboélastogramme a été enregistré chez 7 malades (10, 11, 12, 26, 21, 41 et 42). La constante r est augmentée chez 4 malades (10, 11, 12 et 26), elle l'est une fois sur deux chez la malade 31 et est normale dans les 2 autres cas (41 et 42). La constante k est allongée dans 2 cas (10 et 37), normale dans 2 autres (26 et 42) et allongée une fois sur deux dans l'observation 31. La constante verticale, quand elle est précisée, est toujours normale.

En somme, les constantes longitudinales du thromboélastogramme sont allongées dans la moitié des cas où il a été pratiqué.

b) *L'étude de la fibrine.*

Le temps de thrombine n'a été effectué que chez 2 malades et a toujours été normal (obs. 8 et 31). Le taux de fibrinogène a toujours été normal. Aucun malade n'a présenté une activité fibrinolytique anormale.

c) *L'étude des facteurs prothrombiniques.*

Le temps de Quick est allongé chez tous les malades. Cet allongement est très variable d'un malade à l'autre : il est de 4 à 8 secondes dans 8 cas (35, 36, 37, 38, 40, 42, 44 et 50).

Il est de 10 à 20 secondes dans 10 cas (2, 3, 4, 25, 26, 31, 32, 33, 41, 42). Il est de 20 à 30 secondes dans 6 cas (6, 11, 22, 23, 24, 30). Il est de 30 à 40 secondes dans 7 cas (9, 13, 14, 15, 16, 18, 27). Il est de 40 à 50 secondes dans 4 cas (15, 28, 29 et 39). Il est de 50 à 60 secondes dans 2 cas (8, et 21). Cet allongement est enfin de plus de 70 secondes dans 9 cas (1, 5, 7, 19, 34, 45, 46, 48 et 49).

Les taux de complexe prothrombinique correspondants sont publiés dans 14 cas. Dans 5 cas, ils sont compris entre 1 % et 9 % (1, 7, 10, 29 et 48). Dans 5 cas, ils sont compris entre 10 % et 20 % (11, 27, 30, 31, 43). Dans 3 cas, ils se situent entre 30 % et 40 % (26, 47 et 50). Dans un cas, le taux trouvé est de 50 % (40). Donc sur 14 malades, 10 ont un taux de complexe prothrombinique compris entre 1 % et 20 %.

Le taux de prothrombine vraie évalué chez 26 malades est normal dans 23 cas. 3 malades ont un taux abaissé : obs. 29 (38 %), obs. 30 (38 %), obs. 43 (30 %).

Le taux de proaccélérine a été normal dans les 26 cas où il a été pratiqué. Le plasma des malades chez lesquels ce dosage n'a pas été effectué corrige l'allongement du temps de Quick d'un plasma vieilli.

Le taux de complexe proconvertine-Stuart, évalué dans 30 cas, est toujours abaissé. 11 malades ont moins de 10 % (2, 7, 10, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 48 et 49). 2 ont entre 10 et 20 % (31 et 49). 5 ont un taux compris entre 20 et 30 % (27, 30, 35, 41 et 47). 2 se situent entre 30 et 40 % (42 et 50). 3 ont entre 40 et 45 % (36, 37 et 38).

Le taux de proconvertine, évalué chez 5 malades (2, 5, 10, 26 et 31), est normal.

d) Méthodes utilisant des thromboplastines incomplètes.

Le temps de céphaline n'est pratiqué que chez 5 malades (1, 8, 9, 31 et 40). Il est toujours allongé, mais cet allongement est très variable : de 10 secondes (obs. 8) à 490 secondes (obs. 1).

Le temps de Stypven est constamment allongé dans les 11 cas où il a été pratiqué (1, 6, 8, 9, 10, 20, 27, 29, 30, 31

et 45). Cet allongement est lui aussi très variable : entre 7 secondes (obs. 31) et 80 secondes (obs. 20).

Le temps de Stypven-céphaline pratiqué dans 21 cas est toujours allongé. Cet allongement varie de 3 secondes à 15 secondes et se trouve d'autant plus important que le temps du témoin est plus long. Seul un malade (obs. 5) a un temps très allongé : supérieur de 50 secondes à celui du témoin.

e) *Le dosage du facteur Stuart.*

Le taux du facteur est évalué chez 17 malades. 11 ont un taux inférieur à 10 % (obs. 1, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 17 et 25). 4 ont un taux compris entre 10 et 15 % (obs. 18, 26, 28 et 31). 2 ont un taux entre 20 % et 24 % (obs. 29 et 30).

Tous les taux sont donc inférieurs à 25 %.

Si nous rapportons les taux de facteur Stuart aux formes cliniques définies plus haut, nous trouvons :

- 2 formes graves (obs. 7 et 8), ayant entre 0 et 3 %.
- 13 formes moyennes (obs. 1, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 25, 26 et 31) dont les taux varient entre 3 % et 15 %, 12 valeurs étant situées entre 5 % et 15 % (sauf obs. 1), la moyenne des taux étant voisine de 8 %.
- 2 formes frustes (obs. 29 et 30) dont les taux sont de 20 % et 25 %.

Il semble donc bien exister une relation entre le taux de facteur Stuart des malades et leurs formes cliniques et nous admettons, avec tous les auteurs, que la diathèse ne peut se manifester cliniquement que pour des taux inférieurs à 30 %.

f) *Etude de la thromboplastinoformation.*

La consommation de prothrombine est suivie dans 35 cas : elle est pathologique dans 27 cas (75 %), subnormale dans 2 cas (obs. 11 et 12) ; elle est normale dans 1 cas (obs. 41), bien qu'il s'agisse d'une consommation de prothrombine vraie. Dans 5 autres cas (obs. 9, 29, 30, 32 et 33), elle est normale, mais il ne s'agit que d'un temps de Quick du sérum et non d'un dosage de prothrombine vraie ; nous rappellerons ici

que le temps de Quick du sérum de notre malade était fréquemment très allongé alors que sa consommation de prothrombine vraie était perturbée.

Le test de génération de la thromboplastine est pratiqué dans 47 cas.

- *Le test global céphaline ou global plaquettes* a toujours été pathologique.
- *Le test plasma céphaline ou plasma plaquettes* a toujours été normal.
- *Le test sérum céphaline ou sérum plaquettes* a été pratiqué dans 41 cas et a toujours été pathologique.

Des tracés sont publiés dans 30 cas : 20 ont un aspect de thromboplastinoformation ralentie, baissant progressivement, mais toujours inférieure à la normale ; 10 ont l'aspect en cupule déjà décrit dans la thèse de l'un de nous (BELLEVILLE).

- *Le taux de thromboplastine formée* est variable selon les techniques utilisées. Les résultats de son évaluation sont publiés dans 15 cas. La quantité maximum de thromboplastine formée atteint 10 à 20 % chez 5 malades (obs. 1, 19, 37, 38 et 40), 20 à 30 % chez 5 d'entre eux (obs. 5, 28, 36, 39 et 40), 30 à 40 % dans 4 cas (obs. 4, 20, 27, 40). Le taux maximum de notre malade est de 68 %.

En fin de test, le taux de thromboplastine formée est égal au taux maximum chez 7 malades (obs. 1, 19, 36, 37, 38, 39 et 40). Il lui est inférieur dans 6 cas (obs. 4, 20, 27, 28, 31 et 35).

La thromboplastine formée semble donc se dégrader.

Le taux de facteur antihémophilique B est évalué chez 13 malades : 9 ont un taux normal, 4 ont un taux abaissé (obs. 13, 14, 15 et 18) situé entre 35 % et 52 %. Il s'agit de membres de la même famille dont le sérum mélangé volume à volume avec celui d'un hémophile B grave, en corrige le test de génération de la thromboplastine.

Nous pouvons donc écarter chez ces 4 malades un déficit associé en facteur antihémophilique B.

g) *La recherche d'anticoagulant circulant*, effectuée chez 14 malades, a toujours été négative (obs. 1, 2, 5, 7, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 34, 39, 48 et 50).

2° LES CORRECTIONS IN VITRO.

Leur étude est entreprise chez 43 malades (sauf dans les observations 26, 29, 30, 38, 43, 47, 48 et 51).

La correction du temps de Howell a été entreprise dans 6 cas ; son allongement est corrigé par :

- un plasma d'hémophile B, cinq fois sur cinq (obs. 5, 7, 35, 41 et 42) ;
- un plasma d'hypoconvertinémie congénitale (obs. 5 et 7) ;
- un plasma normal (obs. 49).

La correction du temps de Quick est étudiée chez 42 malades.

Le plasma normal a un effet correcteur vingt-sept fois sur trente, les quantités de plasma ajoutées variant de 1/10 à 1/2. Dans trois cas (obs. 22, 23 et 24), l'allongement du temps de Quick n'est pas corrigé, la quantité de plasma ajoutée n'étant d'ailleurs pas précisée.

Le sérum normal, utilisé chez 29 malades, a toujours eu un effet correcteur.

Un plasma ou un sérum d'hémophile B ont toujours donné un effet correcteur dans les 13 cas où ils ont été utilisés.

Un plasma d'hypoconvertinémie congénitale corrige toujours le temps de Quick des malades (seize fois sur seize) : un plasma de diathèse Stuart ne le corrige jamais (dix-sept fois).

Du plasma adsorbé par le sulfate de baryum, l'hydroxyde d'aluminium ou le phosphate tricalcique n'a aucun effet correcteur.

La correction du temps de Stypven est recherchée chez 8 malades. Il est corrigé :

- par un plasma d'hypoconvertinémie congénitale (obs. 9, 22, 23 et 24) ;

— par un sérum normal (obs. 25).

Il ne l'est pas par le plasma d'un malade atteint de diathèse Stuart (obs. 9, 11, 12 et 25).

La correction du temps de Stypven-céphaline a été étudiée une fois et obtenue à l'aide d'un plasma d'hypoconvertinémie congénitale.

Pour corriger la consommation de prothrombine, on prélève le sang du malade sur un tube contenant un sérum connu. Après rétraction du caillot, on étudie la consommation de prothrombine dans le sérum exsudé. Étudiée chez 9 malades, cette correction a été obtenue :

- avec un sérum d'hémophile B, deux fois (obs. 39 et 49) ;
- avec un sérum normal, sept fois (obs. 13, 14, 15, 16, 17, 18 et 25).

La correction du test de génération de la thromboplastine est étudiée chez 30 malades. Il est corrigé :

- à l'aide d'un sérum d'hémophile B, vingt-quatre fois sur vingt-quatre ;
- à l'aide d'un sérum normal, quinze fois sur quinze ;
- à l'aide d'un sérum d'hypoconvertinémie congénitale, dix fois sur dix.

Il n'est pas corrigé par un sérum de diathèse Stuart, dans les 13 cas où ce mélange est effectué.

3^o LES CORRECTIONS IN VIVO.

Si, dans la plupart des observations, il est fait état de la thérapeutique, l'étude de la correction biologique n'est faite que chez 9 malades (obs. 1, 6, 7, 8, 30, 31, 35, 38 et 43). Elle est suivie par :

- les variations du temps de coagulation (obs. 35 et 38) ;
- les modifications du temps de Quick (obs. 1, 7, 8, 30, 31, 38 et 43) ;
- la normalisation du test de génération de la thromboplastine (obs. 8, 31, 43) ;
- l'évolution du taux de facteur Stuart (obs. 1, 7, 8, 31).

La vitamine K a toujours un effet nul. Seul, NEWCOMB (obs. 43) signale une action passagère, traduite par un raccourcissement du temps de Quick, mais cet effet est fugace et une résistance totale au médicament s'installe rapidement.

2 malades sont surveillés après avoir reçu *du sang complet*. Il s'agit d'une fillette de 7 ans (obs. 8) et d'une femme adulte (obs. 30), qui en reçoivent respectivement 250 ml et 1 500 ml. L'effet biologique est immédiat : ces 2 malades présentent un raccourcissement du temps de Quick qui traduit une augmentation du taux de complexe prothrombinique de 8 % à 15 % dans l'observation n° 8 et de 7 % à 38 % dans l'observation n° 30. Ceci est dû à une augmentation du taux de facteur Stuart, vérifiée dans l'observation n° 8 où il s'élève de 3 % à 8 %. Progressivement, cet effet disparaît et on retrouve les valeurs initiales après quelques jours.

4 malades reçoivent *du plasma* (obs. 1, 7, 8, 43). Les volumes utilisés varient du 1/5 au 1/3 du volume plasmatique. Tout de suite après l'injection, le taux de facteur Stuart s'élève de 3 % à 23 %, dans l'observation n° 1 et de 0 % à 10 %, chez le malade n° 7. En même temps, le taux de complexe prothrombinique passe de 10 % à 15 % chez le malade n° 8 et le temps de Quick du malade n° 1 se normalise (de 50 secondes, il passe à 15 secondes). Chez M. Stuart (obs. 1), le taux de facteur Stuart et le temps de Quick sont suivis de jour en jour. On assiste à une décroissance du taux de facteur Stuart, tandis que le temps de Quick s'allonge.

La fraction plasmatique P.P.S.B. est utilisée par CAEN et Jean BERNARD (obs. 8), qui injectent, à titre expérimental, 40 ml de fraction équivalant à 480 ml de plasma. Ils constatent une augmentation rapide de 3 % à 50 % du taux de facteur Stuart qui fait passer celui du complexe prothrombinique de 10 % à 80 %, alors que le test de génération de la thromboplastine se normalise. Ses effets diminuent bientôt : à la 48^e heure, le taux de facteur Stuart n'est plus que de 10 %, celui du complexe prothrombinique étant encore de 35 %. Il subsiste encore une correction partielle du test de génération de la thromboplastine à la 72^e heure.

Le sérum normal est employé chez 3 malades (obs. 1, 6, 35, 38). Les volumes utilisés sont de 60 ml en deux injections (obs. 6) et de 80 ml (obs. 38). BELL et ALTON notent un raccourcissement du temps de coagulation qui passe de 17 minutes 30 secondes à 8 minutes 30 secondes, ainsi que du temps de Quick qui s'améliore de 5 secondes. Le temps de Quick de la malade de CROCKETT est également raccourci et passe de 65 secondes à 20 secondes. La correction obtenue persiste 24 heures chez la malade de CROCKETT (temps de Quick à 30 secondes), mais ne dure que 18 heures chez celui de BELL et ALTON.

Nous avons utilisé, à deux reprises, la fraction C.S.B. chez notre malade, la première fois à titre d'essai et la deuxième lors de son accouchement. Elle reçut chaque fois 20 ml de fraction représentant l'équivalent de 1 litre et 1,200 litre de plasma quant à leur apport de facteur Stuart. Le taux de facteur Stuart augmenta rapidement, passant la première fois de 11 % à 35 % à la 4^e heure et, lors de son accouchement, de 11 % à 25 % au bout d'une heure. Le taux de complexe prothrombinique s'éleva de 24 % à 43 % à la 4^e heure la première fois et de 22 % à 40 % au bout d'une heure, lors de son accouchement. Le test de génération de la thromboplastine s'est normalisé chaque fois au bout d'une heure. Progressivement, ses effets biologiques ont diminué : le taux de facteur Stuart revenant aux valeurs de départ en 48 heures, celui du complexe prothrombinique ayant une évolution semblable. Cependant, le test de génération de la thromboplastine est resté normal pendant 48 heures.

En conclusion, si la vitamine K n'a aucune influence sur le trouble biologique, le sang complet, le plasma et la fraction P.P.S.B., le sérum et la fraction C.S.B. ont un pouvoir correcteur *in vivo* très net, sensible surtout sur le taux de facteur Stuart qui remonte le plus souvent à 25 % et 30 %. On constate alors que le test de génération de la thromboplastine est normalisé, alors que le temps de Quick ne l'est pas entièrement. Il semble donc que le facteur Stuart jouerait un rôle plus important dans l'activation de la thromboplastine extrinsèque que dans la formation de la thromboplastine intrinsèque

(il faut reconnaître par ailleurs qu'il intervient beaucoup plus de facteurs dans l'ensemble des réactions qui aboutissent à la formation de la thromboplastine intrinsèque que dans celles de l'activation de la thromboplastine extrinsèque).

Grâce à une surveillance régulière des malades traités, on a pu déterminer la *demi-vie du facteur Stuart* : de 2,85 jours pour HOGUE, elle est de 48 heures pour BIGGS et DENSON, pour IZARN et M^{me} GAUTHIER et de 40 heures pour CAEN et Jean BERNARD. Chez notre malade, nous l'avons trouvée de 24 heures.

CONCLUSION DE L'ÉTUDE BIOLOGIQUE.

A l'examen des résultats ci-dessus, nous pouvons dire que, dans la diathèse Stuart, le temps de saignement est allongé une fois sur cinq, les plaquettes et le taux de fibrinogène étant toujours normaux.

Le temps de coagulation est allongé dans plus de la moitié des cas (six fois sur dix). Il s'agit le plus souvent d'un allongement net, c'est-à-dire d'au moins 6 minutes.

L'allongement du temps de Quick est constant ; le taux de complexe prothrombinique correspondant est nettement abaissé, toujours au-dessous de 50 %, généralement entre 0 % et 20 %.

Il traduit le déficit en facteur Stuart que les dosages situent au-dessous de 25 %, le plus souvent entre 0 % et 15 %.

Ce déficit retentit sur les temps de thromboplastines incomplètes : temps de céphaline, de Stypven et de Stypven-céphaline qui sont toujours allongés.

La consommation de prothrombine vraie est en général perturbée, ce qui traduit le trouble de la génération de la thromboplastine que présentent ces malades, signé par le test de BIGGS et DOUGLAS constamment anormal par trouble sérique.

Tous ces troubles biologiques sont corrigés au laboratoire par le plasma ou le sérum d'un témoin, d'un malade atteint d'hypoconvertinémie congénitale et d'un hémophile B. Ils

ne le sont pas par le plasma ou le sérum d'un malade atteint de diathèse Stuart.

In vivo, si la vitamine K a une effet nul, le sang complet, le plasma, le sérum et leurs fractions ont un bon effet correcteur proportionnel à la quantité de facteur Stuart qu'ils apportent. L'obtention d'un taux de facteur Stuart de 30 % suffit à corriger le test de génération de la thromboplastine, mais pas toujours le temps de Quick.

La demi-vie du facteur Stuart serait de 24 à 48 heures, suivant les auteurs.

III. — ÉTUDE GÉNÉTIQUE

Elle comporte une étude clinique et une étude biologique dont nous déduirons le mode de transmission de la tare.

1^o ÉTUDE GÉNÉTIQUE CLINIQUE.

L'étude clinique familiale porte sur 38 familles correspondant aux 51 sujets dont nous avons rapporté les observations et à 33 sujets appartenant à 16 de ces familles et cités comme présentant également une tendance hémorragique.

Nous envisagerons successivement la répartition des cas suivant le sexe, la fréquence des cas dans certaines familles et les liens de parenté qui existent entre les membres atteints à l'intérieur d'une même famille.

Répartition suivant le sexe.

Dans les 48 observations de la littérature où le sexe du malade est précisé, il s'agit du sexe féminin dans 24 cas et du sexe masculin dans 24 cas également. Cette égale répartition dans les deux sexes évoque évidemment un caractère non lié au sexe. Dans les 16 familles où l'enquête génétique a conduit à retrouver plusieurs cas, on constate que la tendance hémorragique frappe également les deux sexes. Dans sept familles, on trouve la coexistence de cas masculins et féminins : obs 3 et 4, 11 et 12, 13 à 18, 37, 43, 48.

Fréquence.

Il ne nous a pas été possible d'établir une fréquence d'ensemble et nous n'avons pu la déterminer que dans certaines familles où le nombre des personnes interrogées est mentionné. Dans la famille Stuart, une seule personne est atteinte sur 34 interrogées. Dans celle décrite par BACHMANN, où il est fait état de 500 personnes réparties sur huit générations, on ne relève que 3 cas de tendance hémorragique nette. VAN BELLE n'a retrouvé que 6 cas de diathèse hémorragique dans une famille qui comprenait 200 personnes sur cinq générations. Dans notre observation, le cas étudié est le seul sur 31 personnes citées où l'on retrouve une histoire hémorragique.

La rareté des cas dans ces familles importantes nous permet, cliniquement parlant, d'évoquer un *caractère récessif*.

Lien de parenté entre les malades.

A l'intérieur d'une même famille, les liens de parenté entre les personnes présentant un syndrome hémorragique sont très variables.

Dans l'observation 28, la mère et le père du malade auraient une tendance ecchymotique, mais on peut se demander si cela est suffisant pour parler de diathèse hémorragique et pour évoquer une *transmission directe* comme le serait celle d'un caractère dominant non lié au sexe.

La *transmission indirecte* serait plus fréquente : un grand-père et un petit-fils (obs. 40), une grand-mère maternelle et une petite-fille (obs. 27), une arrière-grand-mère maternelle et une arrière-petite-fille (obs. 9).

Dans un certain nombre de cas, on ne relève que des rapports de *collatéralité* entre les différents membres atteints dans une même famille : oncle maternel et neveu (obs. 38 et 40), grand-tante et petite-nièce (obs. 7).

Dans l'ensemble, ces rapports de parenté s'accordent avec ceux d'un *caractère récessif non lié au sexe*, susceptible d'être transmis par les deux sexes aux deux sexes.

Consanguinité des parents.

Cette notion de consanguinité est retrouvée dans trois familles : mariage d'un neveu et de sa tante, dans la famille Stuart, entre deux cousins germains dans la famille décrite par VAN BELLE (obs. 13 à 18), parenté plus lointaine dans l'observation de BACHMANN (obs. 7).

Il est possible qu'une consanguinité des parents existe dans d'autres cas où l'enquête généalogique n'a pas été aussi poussée. Ces cas de consanguinité renforcent évidemment la conception d'une transmission clinique récessive non liée au sexe.

Ainsi donc, les notions de répartition suivant le sexe, de fréquence et de mode de transmission de la tendance hémorragique plaident toutes en faveur d'un caractère récessif non lié au sexe.

2° ETUDE GÉNÉTIQUE BIOLOGIQUE.

Des bilans de coagulation ont été pratiqués dans trente-huit familles, aux 51 sujets dont les cas ont été rapportés en détail et à 135 sujets, également testés, appartenant à quinze de ces familles.

En réalité, nous ne tiendrons compte que des cas où l'on a pratiqué, soit un dosage de facteur Stuart, soit au moins un dosage de proconvertine Stuart, car ces cas permettent seuls d'avoir une appréciation quantitative du trouble.

Parmi les malades examinés pour leur tendance hémorragique, 17 ont eu des dosages de facteur Stuart et parmi les membres non atteints de certaines familles, 104 ont été testés. Au total, nous ferons donc état de 121 sujets testés, dans onze familles différentes, ces 121 sujets se répartissant en 17 malades ayant présenté des hémorragies et 104 sujets cliniquement indemnes.

Répartition suivant le sexe.

Les 121 sujets testés se répartissent en 58 hommes et 63 femmes ; on trouve des abaissements du taux de facteur

Stuart chez 27 hommes et chez 23 femmes : dans une population où les deux sexes sont également représentés, on trouve donc une égale répartition des déficits en facteur Stuart dans les deux sexes, ce qui confirme bien la notion de caractère non lié au sexe.

Fréquence.

Parmi les 121 sujets testés, 50 ont un déficit en facteur Stuart : cette proportion de l'ordre de 1 sur 2 n'est pas celle d'un caractère biologiquement récessif. Parmi les 50 sujets déficitaires, on peut constater que 16 seulement, soit 1 sur 3, ont une tendance hémorragique, les autres étant caractérisés par une latence clinique totale. Cette proportion évoque celle que l'on trouve chez des sujets hétérozygotes.

Cette fréquence peut aussi être étudiée à l'intérieur de certaines familles :

- dans la famille Stuart, parmi 14 personnes testées sur trois générations, on retrouve 9 abaissements du taux de facteur Stuart ;
- dans la famille de BACHMANN, sur quatre générations, 57 personnes sont testées dont 13 ont un abaissement ;
- VAN BELLE rapporte 14 abaissements pour 26 personnes testées appartenant à trois générations. Dans la famille que nous avons étudiée, nous avons testé 6 personnes appartenant à deux générations et trouvé 3 abaissements.

On retrouve bien, dans chacune de ces quatre familles, la fréquence importante du trouble biologique.

Lien de parenté entre les personnes atteintes.

Dans dix familles, on peut définir les liens de parenté entre les sujets présentant un déficit en facteur Stuart et l'on retrouve dans huit familles la notion d'une *transmission directe* :

- du père au fils : 1 père et 4 fils (obs. 1) ; 1 père et 8 fils (famille 13 à 18) ; 1 père et 1 fils dans les familles 7, 25 et 38 ;

- du père à la fille : 1 père et 4 filles (obs. 7 ; 1 père et 3 filles (famille 13 à 18) ;
- de la mère au fils : 1 mère et 2 fils (obs. 1) ; 1 mère et 1 fils (obs. 7, 25, 38, 41 et 42) ; 1 mère et 8 fils (famille 13 à 18) ;
- de la mère à la fille : 1 mère et 3 filles (obs. 1) ; 1 mère et 2 filles (obs. 7) ; 1 mère et 1 fille (obs. 31, 38, 41 et 42).

La transmission directe est ainsi démontrée dans la plupart des familles et peut se faire des deux sexes au deux sexes. Seules feraient exception à cette règle les familles décrites par BEAUMONT et Jean BERNARD et par IZARN où les parents des malades ne présenteraient aucun déficit en facteur Stuart.

Des déficits en facteur Stuart ont été trouvés à la fois chez le père et chez la mère dans quatre familles, dont les trois familles où les parents étaient consanguins (obs. 1, 7, 13 à 18). et dans l'observation de RABINER (obs. 25).

Distinction des homozygotes et des hétérozygotes.

L'histogramme des 50 taux de facteur Stuart, inférieurs à 75 %, montrent nettement qu'on est en présence de deux populations différentes (fig. 12) :

- l'une comportant 16 taux inférieurs à 20 % avec une classe dominante inférieure à 10 %, la valeur moyenne étant de 7 à 8 % ;
- l'autre groupant 34 taux supérieurs à 20 % avec une classe dominante entre 40 et 50 %, et une moyenne de 45 %.

On peut constater que l'on a deux fois plus de taux compris entre 20 et 75 % que de taux inférieurs à 20 %. Cette proportion est sensiblement la même que celle établie entre les sujets qui ne saignent pas et ceux qui saignent, dans la gamme des taux abaissés ; en fait, on s'aperçoit que les taux inférieurs à 20 % correspondent à 16 malades atteints d'hémorragies, alors que les taux supérieurs à 20 % correspondent trente trois fois sur trente quatre à des sujets apparemment sains, un seul taux supérieur à 20 % chez une malade atteinte

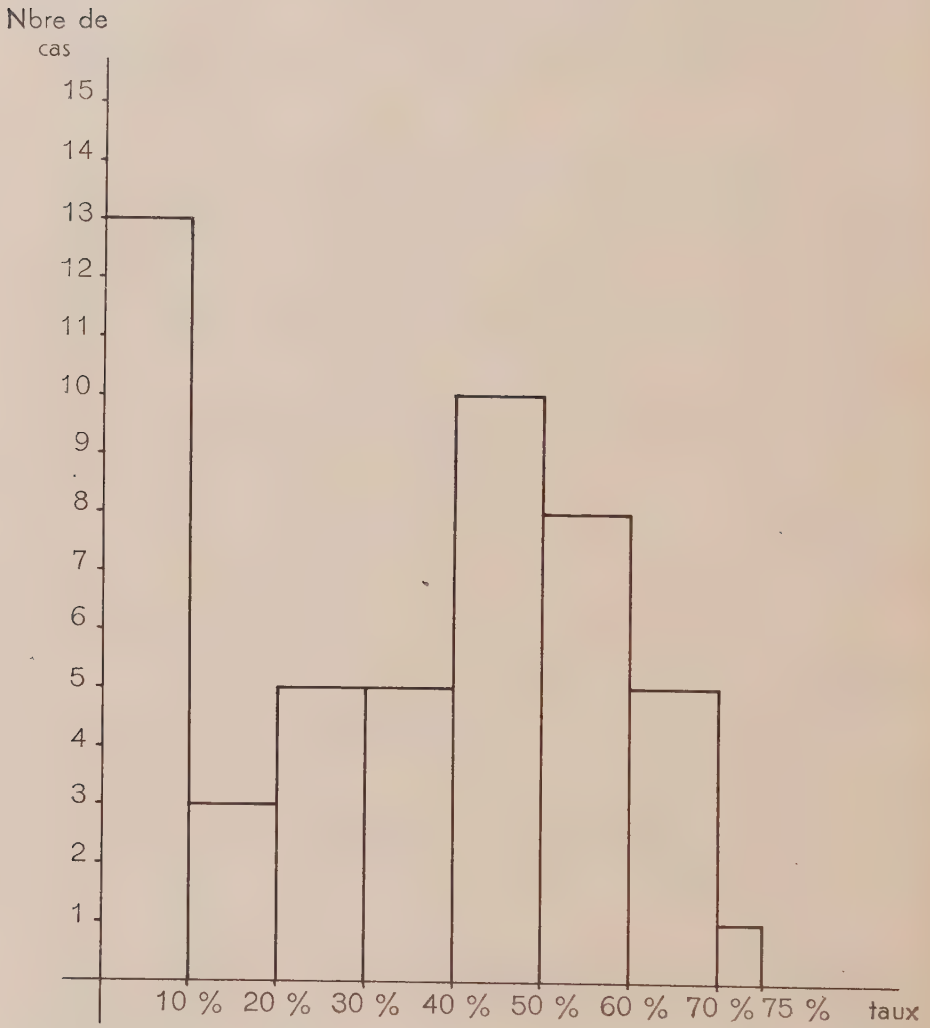


Figure 12. - Histogramme des 50 taux de f. Stuart abaissés

cliniquement (mais présentant une forme fruste), est trouvé par IZARN : mais ce taux est de 25 % et donc très voisin de 20 %.

L'étude de ces taux de facteur Stuart confirme donc la notion d'*homozygotie* et d'*hétérozygotie* déjà entrevue : les taux inférieurs à 20 % seraient ceux des homozygotes malades et ceux compris entre 20 % et 75 % se verraient chez les hétérozygotes cliniquement sains, mais porteurs de la tare et biologiquement atteints (tests globaux normaux, mais temps de Quick allongé et test de génération de la thromboplastine perturbé).

Application au mode de transmission.

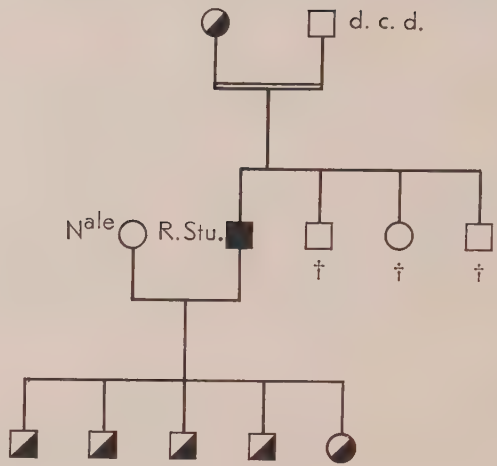
Cette notion entraîne trois lois différentes de transmission, dont les deux premières se trouvent confirmées, l'une dans la famille Stuart, l'autre dans la famille décrite par VAN BELLE (fig. 13) :

1. Dans la famille Stuart, HOUGIE a pu doser le facteur Stuart chez le malade qui se présente comme un homozygote malade, issu d'un mariage consanguin, avec un taux de 3 % ; sa femme est une homozygote saine, avec un taux de 100 % ; tous leurs enfants (4 garçons et 1 fille), sont des hétérozygotes apparemment sains, avec des taux abaissés entre 21 % et 52 %.

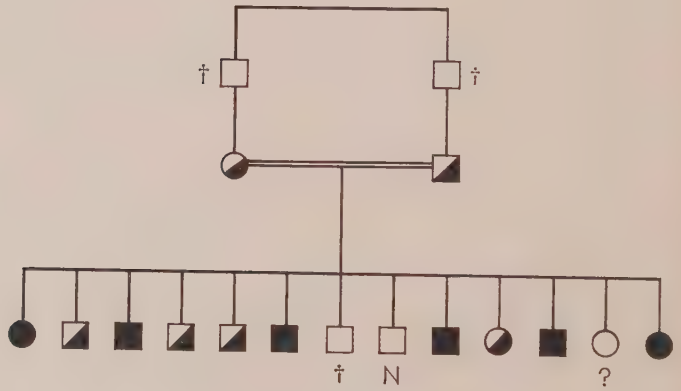
2. Dans la famille de VAN BELLE, le père et la mère, consanguins, sont hétérozygotes apparemment sains, avec des taux de 62 % et 68 % ; ils ont eu 13 enfants, dont 12 sont vivants, parmi lesquels on trouve 6 homozygotes malades (4 hommes et 2 femmes), avec des taux compris entre 5 % et 6 %, 4 hétérozygotes apparemment sains (3 hommes et 1 femme), avec des taux compris entre 50 % et 75 % et 2 homozygotes sains (1 homme et 1 femme), avec des taux de 85 % et 100 %.

3. On peut supposer que de l'union d'un hétérozygote et d'une homozygote saine, il naîtra des enfants hétérozygotes ou homozygotes sains.

Ainsi donc, l'étude biologique des taux de facteur Stuart nous apprend que le caractère génétique de la diathèse Stuart



Famille Stuart



Famille de Van Belle

Arbre généalogique des deux familles

Figure 13

n'est récessif que cliniquement, alors qu'il est apparent biologiquement non seulement chez l'homozygote malade dont le taux de facteur Stuart est inférieur à 20 %, mais aussi chez l'hétérozygote, dont le taux est compris entre 20 % et 70 %.

IV. — DIAGNOSTIC - PRONOSTIC - TRAITEMENT

I. DIAGNOSTIC POSITIF.

A) *La clinique ne peut qu'orienter le diagnostic.*

Dans la forme la plus fréquente, la maladie se manifeste au cours des premières années de la vie, par des épistaxis, des ecchymoses, ou des hémorragies après extraction dentaire, d'abondance moyenne et qui, le plus souvent, ne motivent pas une consultation. Bientôt ces hémorragies se répètent, en même temps que d'autres localisations surviennent : plaies cutanées traumatiques, hématomes sous-cutanés, hémarthroses, mais aussi hématuries, hémorragies digestives. Les interventions chirurgicales (amygdalectomie, appendicectomie), les actes de petite chirurgie occasionnent un saignement abondant et chez la jeune fille, les règles sont hémorragiques.

Quelquefois, il s'agit d'un nouveau-né chez lequel une hémorragie ombilicale, une hémorragie buccale, ou une épistaxis attirent l'attention. On évoquera plutôt devant un tel tableau la maladie hémorragique du nouveau-né.

Rarement enfin, la diathèse ne se révèle qu'à l'occasion de traumatismes importants ou d'interventions.

B) *Seules les données hématologiques permettent de l'affirmer.*

Le nombre des plaquettes et leurs fonctions, le taux de fibrinogène sont normaux et c'est essentiellement l'allongement du temps de Quick, associé à un trouble de la consommation de prothrombine vraie, qui attirent l'attention. La perturbation de ces deux tests amène alors à pratiquer :

- des dosages différentiels des facteurs prothrombiniques, montrant un déficit du complexe proconvertine-Stuart ;
- un test de génération de la thromboplastine qui est perturbée par déficit sérique.

L'association de ces troubles biologiques fait faire alors des temps de Stypven et de Stypven-céphaline, dont l'allongement prouve un déficit en facteur Stuart, signé par le résultat du dosage spécifique de ce facteur : un taux inférieur à 30 % permettra seul d'affirmer le diagnostic.

Pour le confirmer, il reste à effectuer des mélanges correcteurs :

- correction des troubles par un plasma et un sérum d'hypoconvertinémie congénitale, par un sérum d'hémo-phile B ;
- absence de correction par le plasma et le sérum d'un malade atteint de diathèse Stuart.

Les dosages de facteur Stuart peuvent enfin, dans les familles des malades, permettre de dépister dans les deux sexes les transmetteurs de la tare dont les taux sont le plus souvent aux environs de 45 %.

II. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL.

Il doit se discuter sur un double plan : clinique et biologique.

A) On se trouve en présence d'une diathèse d'allure congénitale : malade à long passé hémorragique avec souvent la notion de cas familiaux.

1^o Une *thrombocytopénie* ou une *thrombopathie* qui associent du purpura à des hémorragies spontanées ne peuvent être longtemps discutées. On trouve en effet, un temps de saignement allongé et une consommation de prothrombine perturbée. Le diagnostic est apporté par la numération des thrombocytes, l'appréciation de leur valeur fonctionnelle, en particulier par leur aspect sur lame.

2^o On différencie facilement l'*afibrinémie congénitale* car bien que son temps de Quick puisse être infini, le dosage de fibrinogène apporte rapidement la clé du problème.

3° On élimine encore les diathèses dans lesquelles le temps de Quick est normal :

- Les *hémophilies A et B* ne peuvent être discutées que si le malade est un *homme*. Devant l'aspect de son test de Biggs plasmatique, l'*hémophilie A* ne peut prêter à confusion. On n'hésitera pas longtemps avec une *hémophilie B* non pas tant devant l'aspect du test de génération de la thromboplastine perturbé lui aussi par trouble sérique, mais surtout parce que le temps de Quick est toujours normal dans l'hémophilie ;
- La diathèse *Hageman*, latente cliniquement, se voyant dans les deux sexes, est due à un défaut d'activation du facteur contact. Son diagnostic positif se fait sur l'association d'un test de Biggs global troublé alors que les tests plasmatiques et sériques sont normaux (le test sérique pouvant être légèrement perturbé), et d'un test de Margolis indirect perturbé ;
- L'*hémophilie C*, ou diathèse de Rosenthal, a un test de Biggs superposable à celui de la diathèse *Hageman*, mais un trouble différent du test de Margolis indirect ;
- Les *angio-hémophilies A et B* dont un aspect biologique comparable à celui des hémophilies du même nom avec, en plus, un temps de saignement allongé.

4° Le diagnostic différentiel se pose donc essentiellement avec les diathèses ayant un allongement du temps de Quick.

Les dosages différentiels des facteurs prothrombiniques éliminent le déficit en *prothrombine vraie* (à l'aide d'un mélange de plasma sulfaté et de sérum témoin) et l'*hypoaccéléринémie* ou diathèse d'Owren (par la correction du temps de Quick d'un plasma vieilli).

Le plus difficile est d'écarter le diagnostic d'*hypoconvertinémie*, les dosages différentiels à l'aide d'un plasma de bœuf filtré étant également sensibles à la diminution du taux de l'un de ces deux facteurs. La clé de ce problème nous est apportée par :

- des signes indirects : la consommation de prothrombine

est normale de même que le test de Biggs et Douglas. (Il faut ici souligner l'intérêt du dosage de prothrombine vraie dans le sérum pour évaluer la consommation de prothrombine, car le temps de Quick du sérum peut être allongé par l'absence du facteur Stuart) ;

- des signes directs : le temps de Stypven et le temps de Stypven-céphaline sont normaux dans l'hypoconver-tinémie ;
- les dosages spécifiques des deux facteurs : ce qui est plus facile à réaliser pour le facteur Stuart que pour la proconvertine où l'on doit disposer du plasma d'un malade atteint d'hypoconver-tinémie congénitale, nous apportent enfin un diagnostic de certitude.

B) On se trouve en présence d'un adolescent ou d'un adulte saignant depuis longtemps et pour lequel on se demande si l'on ne se trouve pas en présence d'un trouble acquis.

1^o Les déficits acquis *peuvent se présenter associés* à des déficits en autres facteurs : prothrombine, proconvertine ou facteur antihémophilique B. Leur diagnostic est alors facile et l'on retrouve le plus souvent la cause déclenchante (atteinte hépatique, traitement aux antivitamines K).

2^o Ils *peuvent se présenter isolés* et posent alors un problème plus difficile, la diathèse Stuart n'ayant pas toujours le caractère familial et sa forme fruste ayant une très faible expression clinique. On sera aidé parfois par la notion d'une maladie associée (amylose : MENACHÉ et BOIVIN) ou d'une intoxication (HOUGIE).

Dans tous les cas, la remontée du taux avec ou sans vitamine K sera un élément très précieux du diagnostic. On peut donc admettre qu'il est impossible pour certains malades d'affirmer l'origine congénitale ou acquise d'un déficit en facteur Stuart.

III. PRONOSTIC.

Le pronostic de cette diathèse est relativement bon si on le compare à celui des autres diathèses hémorragiques congénitales et en particulier à l'hémophilie.

Il dépend :

- *du taux de facteur Stuart* : quand celui-ci est voisin de 0 à 1 %, on peut parler de forme grave, entre 5 et 15 % de forme moyenne et de 15 à 25 % de forme fruste. Entre 30 % et 75 %, on peut prévoir qu'il n'y aura pratiquement pas de risque hémorragique, mais on sera alors en présence d'un transmetteur de la tare ;
- *de la localisation des hémorragies*, laquelle n'est pas fonction de la forme (hémorragie cérébroméningée par exemple) ;
- *du sexe* : la femme étant, par sa vie génitale, plus exposée aux risques hémorragiques que l'homme ;
- *mais aussi de la précocité du diagnostic* : ce qui fait la gravité des formes frustes où n'existent que des hémorragies provoquées.

Mais surtout, si nous pouvons dire que la diathèse Stuart est d'une gravité moyenne, c'est parce que nous disposons de moyens thérapeutiques efficaces.

IV. TRAITEMENT.

A) *Les moyens thérapeutiques*. Nous disposons de médicaments efficaces :

- *Le sang complet* : on utilise du sang conservé car étant donné la stabilité du facteur Stuart à la conservation, il est inutile, comme dans beaucoup d'autres diathèses hémorragiques, d'utiliser du sang frais. Pour obtenir un taux de facteur suffisant, il faut injecter environ le quart du volume sanguin du malade ;
- *Le plasma* : frais, conservé ou lyophilisé, il est utilisé à des doses voisines du quart du volume plasmatique. Elles dépendent également du taux de facteur Stuart du malade, sachant qu'un taux de 30 % suffit largement à assurer l'hémostase ;
- *La fraction P.P.S.B.* : préparée par le Centre national de transfusion sanguine, à partir du plasma, elle a une concentration variable mais permet d'apporter sous un

petit volume (10 à 60 ml), l'équivalent de 500 ml à 1 litre de plasma ;

- *Le sérum* : peut également être utilisé. Il servait également à préparer la fraction C.S.B. qui, de même action thérapeutique que la fraction P.P.S.B., n'est plus préparée, pour des raisons techniques.

B) *Les indications thérapeutiques :*

- *Un traitement de fond* est rarement envisagé, car il risque de créer des anticorps et parce que la répétition des hémorragies l'impose rarement. Dans les formes graves, on pourra être amené à l'instituer et on aura recours de préférence à la fraction P.P.S.B. (CAEN et Jean BERNARD) ;
- *A titre préventif* : nos préférences vont à la fraction P.P.S.B., qui permet d'apporter un bon effet correcteur avec un petit volume de fraction. En son absence, et pour les mêmes raisons, nous préférons le plasma au sang conservé ;
- *A titre curatif* :
 - *Un traitement local* a été préconisé par IZARN. Il consiste à appliquer un mélange de plasma citraté et de calcium. C'est un moyen qui a une certaine efficacité dans les hémorragies très localisées. Il n'exclut pas :
 - *Un traitement général*. Si l'hémorragie n'est pas trop importante, la fraction P.P.S.B. est le médicament de choix. A défaut, on pourra utiliser du plasma. En présence d'une perte de sang abondante, on aura recours avant tout au sang conservé qui permettra également de corriger l'anémie.

L'essentiel est donc d'apporter suffisamment de facteur Stuart. Il est donc indispensable de contrôler la thérapeutique par des tests appropriés. Nous pensons pour cela qu'il faut suivre : le temps de Quick, le test global de génération de la thromboplastine et le taux de facteur Stuart. Nos préférences

vont au test de génération de la thromboplastine qui traduit mieux l'effet global.

C'est la confrontation des données biologiques et cliniques qui permettra de décider du renouvellement de la thérapeutique pendant la période nécessaire. Mais la durée de demi-vie laisse prévoir qu'on pourra être amené à répéter la thérapeutique tous les deux jours environ.

CONCLUSIONS

Le facteur Stuart, découvert par HOUGIE en 1956, est aussi le facteur X de KOLLER ; il intervient dans la coagulation extrinsèque en présence d'une thromboplastine tissulaire et du venin de *Vipera Russelli*, mais il intervient aussi dans la génération de la thromboplastine intrinsèque.

Les techniques de dosage du facteur Stuart peuvent être dérivées soit du temps de Quick, soit du temps de Stypven-céphaline, soit du test de Biggs sérique ; les plasmas ou les sérums à tester sont dilués dans un milieu naturellement ou artificiellement dépourvu de facteur Stuart. Personnellement, nous avons utilisé la technique de HOUGIE et celle de BACHMANN, dérivées du temps de Stypven-céphaline.

Les taux normaux de facteur Stuart se situent entre 75 % et 110 %, avec un taux moyen de 100 % ; des taux inférieurs à 75 % peuvent se voir dans des états acquis (traitements anticoagulants, cirrhose hépatique) et dans une diathèse congénitale et familiale : la diathèse Stuart.

A propos de 51 observations, dont une personnelle, nous avons pu décrire cliniquement la diathèse Stuart caractérisée par des hémorragies le plus souvent provoquées par des traumatismes ou des interventions chirurgicales.

Biologiquement, le temps de coagulation n'est pas toujours allongé mais on retrouve toujours un allongement du temps de Quick, un allongement du temps de Stypven-céphaline, un trouble de la consommation de la prothrombine vraie et un trouble du test de Biggs sérique.

Génétiquement, le caractère n'est récessif que cliniquement, alors qu'il est toujours biologiquement apparent ; il est indépendant du sexe, se transmet directement, et l'on doit dis-

tinguer des sujets homozygotes malades et des hétérozygotes sains, mais porteurs de la tare.

Le diagnostic se fait sur l'association de troubles de la coagulation extrinsèque et de la coagulation intrinsèque : il est confirmé par le dosage spécifique du facteur Stuart.

Le pronostic dépend du taux de facteur Stuart : les taux supérieurs à 20 % sont ceux des hétérozygotes qui ne saignent pas, mais transmettent la tare, les taux inférieurs à 20 % sont ceux des homozygotes malades parmi lesquels les taux les plus bas correspondent aux formes les plus graves.

Le traitement fait appel aux transfusions de sang, de plasma et de fraction plasmatique : il ne peut être que temporaire : il n'y a pas de traitement de fond.

Vu, LE DOYEN :

J.-F. CIER.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :

P. CROIZAT.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 28 octobre 1964.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT
DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ :

P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

- ABALLE A. J., BANUS V. L., DE LAMERENS S., ROZENVAIG S. — Hémorragie disease in the newborn. *A.M.A. Journal of Disease of Children*, 1959, **97**, 524-47.
- ABALLE, BANUS, DE LAMERENS S., ROZENVAIG. — Coagulation studies in the newborn period IV. Deficiency of Stuart prower factor as a part of the clotting defect of the newborn. *A.M.A. J. Disease of Children*, 1959, **97**, 547-594.
- ACKROYD J. F. — The function of Factor VII. *Brit. J. Haemat.*, 1956, **2**, 397-411.
- ADAMIS, SISE, KIMBALL. — The proconvertin test : a simplified method and its application to the study of anticoagulant processes. *J. Lab. Clin. Med.*, 1956, **47**, 320.
- ALAGILLE D. — Dosages différentiels de proconvertine, de prothrombine et de proaccéléline. *Rev. Fr. Clin. Méd.*, 1957, **2**, 517.
- ALEXANDER B., COLMAN R. — Evidence for a new serum thromboplastic factor. *Thromb. Diat. Haemat.*, suppl. ad. vol. IV, 1960, 66-85.
- ALEXANDER B., GOLDSTEIN, LANDWEHR G., COOK D. — Congenital S.P.C.A. Deficiency : a hitherto unrecognized coagulation defect with haemorrhage rectified by serum and serum fractions. *J. Clin. Invest.*, 1951, **30**, 596.
- AVOGARO P. — Le ipoconvertinémie congenite e familiari. *Acta Med. Patavina*, 1956, **16**, 1-40.
- BACHMANN P., DUCKERT F., FLUCKIGER P., HITZIG W., KOLLER F. — Über einen neuartigen kongenitalen gerinnungs defekt (Mangel an Stuart faktor). *Thromb. Diat. Haemat.*, 1957, **1**, 87-92.
- BACHMANN F., DUCKERT F., GEIGER M., BAER P., KOLLER F. — Differentiation of the factor VII complex. Studies on the Stuart prower factor. *Thromb. Diat. Haem.*, 1957, **1**, 1957, **2**.
- BACHMANN F., DUCKERT F., KOLLER F. — The Stuart Prower factor assay and its clinical significance. *Thromb. Diat. Haem.*, 1958, **2**, 1/2, 24.
- BAKER. — Factor X deficiency. *India Path. Bact.*, 1960, **3**, 168-179.
- BARNETT, CHARLES P. — Haemorrhagic diathesis due to factor VII deficiency. *A.M.A. Archives Int. Méd.*, 1957, **99**, 280-284.
- BEAUMONT, BERNARD J. — Syndrome hémorragique congénital dû au défaut du facteur de coagulation récemment isolé sous le nom de facteur VII. Convertine S.P.C.A. *Acta Méd. Scand.*, 1953, 145-200.

- BEAUMONT, BERNARD J. — Hypoconvertinémie congénitale hémorragique. *Presse Méd.*, 1952, **70**, 1496.
- BELL W. N., ALTON H. G. — Christmas disease associated with factor VII deficiency : case report with family survey. *Brit. Med. J.*, 1955, **1**, 330.
- BELLER F. K., ROEMER H. — Factor X aktivität bei ausgetragenen neugeborenen und ihre beeinflussbarkeit durch Vitamin K1. *Gynaec* (Basel), 1961, **152**, 183-190.
- BELLEVILLE J. — Le test de génération de la thromboplastine. *Thèse Lyon*, 1962, 312 pp.
- BERGSAGEL D.E., HOUGIE C. — Intermediate stages in the formation of blood thromboplastin. *Brit. J. Haemat.*, 1956, **2**, 113.
- BIGGS R., DOUGLAS K. W., MACFARLANE. — The action of thromboplastic substances. *J. Physiol.*, 1953, **122**, 554.
- BIGGS R. — Some observations on the blood of patients with « Factor VII » deficiency. *Brit. J. Haemat.*, 1956, **2**, 412-421.
- BIGGS R., DENSON K. W. — The fate of prothrombin and factors VII, IX and X transfused to patients deficient in these factors. *Brit. J. Haemat.*, 1963, **9**, 532-547.
- BIGGS R. M., MACFARLANE. — Human blood coagulation and its disorders. 3rd Edition Blackwell Scientific Publication Oxford, 1963.
- BOUNAMEAUX Y. — Coagulopathies avec temps de saignement prolongé *Thromb. Diath. Haemat.*, 1963, **9**, 417-426.
- BRINKHOUS K. M., LANGDELL R. D., PENICK G. D. — Newer approaches to the study of haemophilia and haemophiloid states. *J.A.M.A.*, 1954, **154**, 481-486.
- BRODY J. I., FINCH S. C. — Improvement of factor X deficiency during pregnancy. *New-England J. Med.*, 1960, **263**, **20**, 996-999.
- CADERAS DE KERLEAU J., DURAND G., VIALA J. L. — Hémorragie de la délivrance et des suites de couches par carence en facteur Stuart *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst.*, 1961, **13**, 430-432.
- CAEN J., BEAUMONT J. C., BERNARD J. — Déficit en facteur Stuart. Etude biologique. *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, 1958, **3**, **2**, 161-163.
- CAEN J. — Le temps de Stypven. *Path. Biol.*, 1961, **9**, 17-18 ; 1801-1802.
- CAEN J., LARRIEU M. J., BERNARD J. — Utilisation du P.P.B. dans les déficits congénitaux en un facteur du complexe prothrombique. *Path. Biol.*, 1959, **7**, 2525-2530.
- CHEVALLIER P., BERNARD J., BILSKI-PASQUIER G., SAMAMA M., CERF P. — L'hypoconvertinémie constitutionnelle. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris*, 1955, **679**.
- CHEVALLIER P., BERNARD J., FIEHRER. — Deux cas d'hypoconvertinémie familiale. *Le Sang*, 1955, **26**, 650-659.
- CHEVALLIER P., BERNARD J., BILSKI-PASQUIER G., DE GROUCHY. SAMAMA. — Déficience congénitale et familiale en facteur Stuart. *Le Sang*, 1959, **30**, 525-524.

- CHOREMIS C., PADIATELLIS C., TSEVERNIS I., HADJIMITRIOU E., PRIOVOLOS I., MANDALAKI T. — A propos d'un cas d'hypoconvertinémie congénitale. *Helv. Paed. Acta*, 1957, **11**, 301.
- CROIZAT P., FAVRE-GILLY J., THOUVEREZ J. P. — Hémostase et coagulation (Techniques usuelles). *Editions de la Tourelle, Saint-Mandé (Seine)*, 206 pp.
- CROCKETT, SHOTTON, CRADDOCK, LEAWELL. — Hypoprothrombinemia : studies of a case of the idiopathic typ and the effect of serum administration. *Blood*, 1949, **4**, 1298.
- DAVIDSON E., TOMLIN S. — The levels of plasma coagulation factor after trauma and childbirth. *J. Clin. Path.*, 1963, **16**, 112-114.
- DENSON K. W. — Electrophoretic studies of the Prower factor : a blood coagulation factor which differs from factor VII. *Brit. J. Haemat.*, 1958, **4**, 313.
- DENSON K. W. — The specific assay of Prower Stuart factor and factor VII. *Acta Haemat.*, 1961, **25**, 105-120.
- DISCHE F. E. — Blood clotting substances with « factor VII » activity. *Brit. J. Haemat.*, 1958, **4**, **2**, 201-210.
- DORMONT J. — Déficiets congénitaux en un facteur du « complexe prothrombique ». *Pathol. Biol. (Sem. Hop.)*, 1959, **7**, 23-24 ; 2567-2593.
- DUCKERT F., LOELIGER D., KOLLER F. — Sur un nouveau facteur de la coagulation du sang : le facteur VII. *Helv. Clin. Acta*, 1951, **34**, 2431-34.
- DUCKERT F., KOLLER F., MATTER M. — Purification and physiological properties of factor VII from plasma and serum : separation from prothrombin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1953, **82**, 259.
- DUCKERT F. — On the properties of the Stuart Prower factor. « New Blood Clotting factors ». *Thromb. Diat. Haemor., suppl. ad.* 1960, **IV**, 32-36.
- DUCKERT F., FLUCKIGER P., MATTER M., KOLLER F. — Clotting factor X physiologic and physiochemical properties. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1955, **90**, **1**, 17-22.
- UCOS J., BIERME R. — Etude de la conservation des facteurs du complexe prothrombinique dans le plasma lyophilisé. *Transfusion*, 1959, **2**, 201-15.
- ESNOUF M. P., WILLIAMS W. J. — Purification properties and activation of factor X. *Prog. Coag. suppl. ad.*, 1962, **VII**, 213-222.
- FAYOS S. J., OUTEIRINO J., PANIGVA G., GARCIA E. C., GUEDES J. R. — Defecto congenito de factor Stuart Prower. *Rev. Clin. Esp.*, 1962, **84**, 80-87.
- FELL C., JOHNSON F., SEEGER W. H. — Effects of seitz filtration on plasma trace proteins concerned with blood coagulation. *Amer. J. Clin. Path.*, 1954, **24**, 153-160.
- FERGUSON J. H. — Methods of studying new clotting factors. *Thromb. Diat. Haem., suppl. ad. vol. IV*, 1960, 226-245.

- FRICK P. G., HAGEN P. S. — Congenital familial deficiency of the stable prothrombin conversion factor. *J. Lab. Clin. Med.*, 1953, **42**, 212-223.
- FULLERTON H. W. — Estimation of prothrombin. *Lancet*, 1940, **2**, 195-196.
- GAUTHIER F. — Etude du déficit congénital en facteur Stuart. Thèse Montpellier, 1964, 103 pp.
- GILLOT F., VENEZIA R., BOINEOU N., COLOUNE M. G. — Un cas d'hypoconvertinémie chez le nourrisson. *Pédiatrie*, 1956, **11**, 439.
- GIORDANO A. S. — Idiopathic hypoprothrombinemia. *Amer. J. Clin. Path.*, 1943, **13**, 285.
- GONYEA, LORRAINE M. — Congenital coagulation deficiency of Stuart factor activity. *Journ. Lab. Clin. Med.*, 1958, **51**, 398-409.
- GRAHAM J. B., BARRÔW E., HOUCIE. — Stuart clotting defect. II. Genetic aspects of a « new » hemorrhagic state. *J. Clin. Invest.*, 1957, **36**, **3**, 497-503.
- GRAHAM J. B. — Stuart clotting defect and Stuart factor. « Nex Blood Clotting factors ». *Thromb. Diat. Haemor.*, suppl. ad. val. IV, 1960.
- GRAHAM J. B., BARROW E., WYNNE T. R. — Stuart clotting defect III. An acquired case with complete recovery. *Hem. Other. Hemor. States*, 1959, 158-166.
- GRASSET E., SCHWARTZ D. E. — Fractionnement par électrophorèse sur papier du venin de Vipera Russeli. Propriété et dosages des facteurs coagulant et anticoagulant de ce venin. *Ann. Instit. Pasteur*, 1955, **88**, 271-281.
- GREIG, FALCKE, SIMON, COHEN. — Congenital factor VII deficiency. *Arch. Dis. Child.*, 1956, **31**, 293.
- GREIG H. B. W., TATTERSALL J. C. — Evidence for the existence of a third serum clotting factor. *Brit. J. Haemat.*, 1955, **2**, 421-429.
- HAGEN P. S., WATSON C. J. — Idiopathic familial hypoprothrombinemia. *J. Lab. Clin. Med.*, 1948, **33**, 542-544.
- HERMANSKY F., VITEK J. — The role of proconvertin and Stuart factor in the inactivation of tissue thromboplastin by serum. *Experientia*, 1960, **16**, 455-456.
- HICKS N. D. — A coagulation disorders due to a factor VII like defect. *Med. J. Aust.*, 1955, **2**, 331.
- HJORT P., RAPAPORT S. I., OWREN P. A. — A simple specific one stage prothrombin assay using Russel's Viper venom in cephalin suspension. *J. Lab. Clin. Med.*, 1955, **46**, **1**, 89-87.
- HOBSON F. C. G., WITTS L. J. — Estimation of prothrombin. *Lancet*, 1940, **2**, 247.
- HORDER M. H. — Konginetales familiärer factor VII Mangel mit jujätzlichem defect in der thromboplastinbildung. *Acta Haem.*, 1958, **19**, 30.
- HORDER M. H. — Der Stuart faktor während der cumarin therapie. *Thromb. Diat. Haemor.*, 1955, **2**, 14.

- HORDER M. H. — Differential diagnose der kongenitale Stuart faktor Mangel. *Klin. Wschr.*, 1959, **37**, **8**, 443-445.
- HOUGIE C. — Effect of Russell's viper venom (Stypven) on Stuart clotting defect. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1956, **93**, 570-573.
- HOUGIE C., BARROW E. H., GRAHAM J. B. — Stuart clotting defect. I. Segregation of an hereditary hemorrhagic state from the heterogeneous group heretofore called « stable factor » deficiency. *J. Clin. Invest.*, 1957, **36**, **3**, 485-496.
- HOUGIE C., BARROW E., GRAHAM J. B. — The Stuart factor : A hitherto unrecognized blood coagulation factor. *Proc. Sixth. Congress Int. Soc. Blood Transf.*, 1958, **6**.
- HOUGIE C. — Studies on the fate of coagulation factors during the clotting of normal and pathological blood. *Thromb. Diat. Haemor.*, 1959, **3**, 578-587.
- HOUGIE C. — Reactions of Stuart and factor VII with brain and factor V. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1959, **101**, 132-135.
- HOUGIE C., BUNTING R. — Separation of factor VII and Stuart factor by DEAE cellulose. *Thromb. Diat. Haem. Suppl.*, 1960, **4**, 40-42.
- HOUGIE C. — A simple assay method for factor X. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1961, **109**, 754-756.
- HOWELL M. — Acquired factor X deficiency associated with systematized amyloidosis. A report of a case. *Blood*, 1963, **21**, 739-744.
- HULE V., SABACKY J., SAXL O. — Ein fall von angeborenem Mangel von factor VII (SPCA Mangel — Hypoproconvertinaemia congenita). *Helv. Paed. Acta*, 1955, **10**, 419.
- JOHNSTON C. L., FERGUSON J. H. — The fate of factor VII and Stuart factor during the clotting of normal blood. *Thromb. Diat. Haemor.*, 1959, **3**, 367-374.
- JOHNSTON C. L., FERGUSON J.H., O'HANLON F. A., PAYNE R. B. — Isolation of coagulation factors by continuous flow electrophoresis. *Proc. Soc. Biol. Med.*, 1959, **101**, 747-750.
- JURGENS J. — Factor VII inhibitor. A new physiological serum accelerator inactivation principle. *Acta Haemat.*, 1955, **14**, 57-62.
- KARACA M., STEFANINI M. — An unusual acquired coagulation defect. *J. Amer. Med. Ass.*, 1962, **179**, 165-168.
- KOLLER F., LOELIGER A., DUCKERT F. — Experiments on a new clotting factor (factor VII). *Acta Haemat.*, 1951, **6**, 1-18.
- KOLLER F. — Le facteur X. *Rev. Hémat.*, 1955, **10**, **2**, 362-367.
- KOLLER F. — La conception actuelle de la coagulation du sang. *J. Physiol.*, 1961, **53**, 131-144.
- KUNZER W., STRODER J. — Le facteur Stuart Prower chez les prématurés. Etude de la coagulation sanguine de l'enfance. *Ann. Paed.*, 1960, **915**, **3**, 137-414.
- LARRIERE M. J., WEILLAND C. — Utilisation de la « céphaline » dans les tests de coagulation. *Rev. Hémat.*, 1952, **12**, 199-210.

- LATO M., ANTONELLI G. — Il fattore VII complex ed il fattore Stuart Prower nel sangue funicolare e materno nell'immaturo e nel lattante. *Haemat. Lat.*, 1960, 7, 339-351.
- LEWIS J., FRESH FERGUSON J. H. — Congenital hypoproconvertinemia. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1953, 84, 651-654.
- LOELIGER A., VAN DER ESCH, MATTERN. — Behaviour of factors II, VII, IX and X during long term treatment with coumarin. *Thromb. Diat. Haemorr.*, 1963, 9, 74-89.
- LONG, LETENDRE P., COLPRON G. — Hypoconvertinémie congénitale. *Acta Haemat.*, 1955, 13, 242.
- LOPEZ-BOTET E., VILAR E. — Das casos de parahemofilia pro carenza de factor V y VII de Owren. *Rev. Clin. Esp.*, 1955, 58, 220
- DE LUCA R., SANTANGELO G. — La maladie hémorragique du nouveau-né par déficit associé. *Haemat.*, 1959, 44, 953-966.
- MACFARLANE R. C. — Purification of factor X, its activation by Russell's viper venom, and absoly physiological factors. *Thromb. Diat. Haem. suppl. ad.*, 1962, 7, 222-226.
- MACFARLANE R. C. — Purification du facteur X., *Thromb. Diat. Haem. suppl. ad.*, 1962, 7, 17-24.
- MACFARLANE R. C. — An enzyme cascade in the blood clotting mechanism and its function as a biochemical amplifier. *Nature*. 1964. 202, 4931, 495-499.
- MAC MILLAN R. C. — Observations on the mechanism of action of dicoumarol. *Sciences*, 1948, 108, 416.
- MATOUSHEK, MARX. — Therapieprobleme bei intre-und postoperativen blutungen in der urologie unter besonderer berücksichtigung eines falles von latentem Stuart-Prower-Mangel. *Urol. Inter.*, 1961, 12, 339-357.
- MENACHE D., BOIVIN P. — Déficit acquis en facteur X chez un malade atteint d'amylose primitive. Injection d'une fraction CSB. *Nouv. Rev. Fr. Haemat.*, 1962, 2, 6, 868-887.
- NEWCOMB, MATTER, CONROY, DE MARSH, FINCH. — Congenital hémorrhagic diathesis of the prothrombin complex. *Amer. J. Med.*, 1956, 20, 5, 798-805.
- NICOLA (DE) P. — Preliminary observations on Stuart factor in occupational Conditions. New Blood Clot. Factors. *Thromb. Diat. Haemorr. suppl.*, 1960, 4.
- NICOLA (DE) P. — Report of the subcommitte on new clotting factors. *Thromb. Diat. Haem. suppl. ad.*, 1960, 4, 265-270.
- NILSSON I. M. — Recurrent hypoprothrombinaemia due to poisoning with a dicoumarol-containing rat killer. *Acta Haemat.*, 1957, 17, 176-182.
- O'BRIEN J. R. — Phospholipids, proteins and platelet-lipid. *Nature*. 1958, 181, 420.

- OWEN, BOLLMANN. — Prothrombin conversion factor of dicoumarol plasma. *Proc. Soc. Biol. Med.*, 1948, **67**, 231.
- OWREN P. A. — New factors concerned in the coagulation of blood. *Bull. Acad. Suisse Sc. Med.*, 1947, **3**, 163.
- OWREN P. A., — BJERKELUND C. — A new previously unknown clotting factor. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1949, **1**, 162.
- OWREN P. A., — The action of dicoumarol and phenylindanedione on prothrombin, proconvertin and proaccelerin. *Proc. Int. Cong. Haemat. Cambridge*, 1950.
- OWREN P. A., AAS K. — The control of dicoumarol therapy and the quantitative determination of prothrombin and proconvertin. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1951, **3**, 201-208.
- OWREN P. A. — Prothrombin and accessory factors ; clinical significance. *Amer. J. Med.*, 1953, **14**, 201.
- PECHET L., ALEXANDER B. — Studies on the activation of purified prothrombin. *Vox Sang.*, 1959, **4**, 89.
- PECHET L. — Elevated factor VII and X during pregnancy « hypercoagulable state ». *J. Clin. Invest.*, 1960, **39**, 1015.
- PECHET L., ALEXANDER B., TISHKOFF C. M. — Separation interaction and properties of clotting component essential for prothrombin activation with special reference to Stuart factor. *Thromb. Diat. Haem. suppl. ad.*, 1960, **4**, 47-57.
- PEREZ-FERNANDEZ A. — Un cas de diathèse hémorragique infantile par absence probable du facteur Stuart Prower. *Bol. Soc. Vol. Ped.*, 1962, **4**, **13**, 50-56.
- POTTER (DE) E., DE VRIES S. I. — L'importance de la standardisation du temps Stypven et Stypven-céphaline. *Rev. d'Hémat.*, 1959, **14**, 384-398.
- QUICK A. J., PISCIOFFA A. V., HUSSEY C. V. — Congenital hypoprothrombinemic states. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1955, **95**, 214.
- QUICK A. J., HUSSEY C. V. — Haemophilia like states in girls. *Lancet*, 1958, **1**, 1284.
- RABINER F., KRETCHMER N. — The Stuart-Prower factor : utilization of clotting factors obtained by starch-block electrophoresis for genetic evaluation. *Brit. J. Haemat.*, 1961, **7**, **1**, 99-111.
- ROOS J., VAN ARKEL C., VERLOOP R. C., JORDAN F. L. — A new family with Stuart Prower deficiency. *Thromb. Diat. Haem.*, 1959, **3**, 59-76.
- ROOS J., HUIZINGA. — Genetic investigation of the Stuart coagulation defect. *Acta Genet. Stat. Med.*, 1959, **9**, **2**, 115-122.
- SCHULZ J., VAN CREVELD S. — Stuart-Prower factor in Newborn infants. *Etudes neo-natales*, 1958, **7**, 134-142.

- SCHULTZE H. E., SCHWICK G. — Über eine neuartige haemorrhagische diathese. *Blut*, 1957, **3**, 233-245.
- SCHULTZE H. E., SCHWICK G., SACHS F. — Mitteilung über eine bisher noch nicht beschriebene hämorrhagische diathese bei einem neugeborenen. *Medizinische*, 1956, **15**, 578.
- SERAFINI, PERICOLI F. — L'ipoproconvertinemia congenita. *Il Progresso Medico*, 1956, **12**, **19**, 577-588.
- SETNA, SOANE S., ALTMAN S. J. — Unusual bleeding during pregnancy : report of a case due to hypoprothrombinaemia and hypoproconvertinaemia. *Blood*, 1956, **11**, 430-435.
- SISE H. S., LAVELLE S. M., BECKER R. — A method for assay of Stuart factor. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1957, **96**, **3**, 662-664.
- SOARDI F., SANTANGELO C. — Recherches sur le facteur Stuart. I. La technique de détermination du facteur Stuart. Son évolution critique et ses rapports avec le facteur VII. *Haemat. Arch.*, 1959, **44**, **4**, 323-328.
- SOARES A. M., PARREIRA F. — Hipoproconvertinemia idiopatica. *Gaz. Med. Port.*, 1957, **10**, 173.
- SOULIER J. P., ALAGILLE D., MARTIN C., BUHOT S. — Un cas d'hypoconvertinémie congénitale. *Sang*, 1955, **26**, 660.
- SOULIER J. P. — Un nouvel absorbant des facteurs de coagulation : la bentonite. *Rev. d'Hémat.*, 1959, **14**, **1**, 26-40.
- SOULIER J. P., BLATRIX C., STEINBUCH M. — Fractions « coagulantes » contenant les facteurs de coagulation adsorbables par le phosphate tricalcique. *Presse Méd.*, 1964, **72**, 1223-1228.
- STEFANOVIC S., MILOSAVLJEVIC A., STEFANOVIC R. — Deux cas d'hypoconvertémie congénitale. *Le Sang*, 1955, **26**, **3**, 315-321.
- STEIN H. B., ABRAHAMS O. L. — Combined mild PTC and factor VII deficiencies. *S. Afr. J. Med. Sci.*, 1956, **21**, 13-22.
- TELFER T. P., DENSON K. W., WRIGHT D. R. — A « new » coagulation defect. *Brit. J. Haemat.*, 1956, **2**, 308.
- TRIGINER J. — Déficit de facteur Stuart-Prower. *Ann. Méd.*, 1961, **47**, 198-201.
- TSEVERNIS H., PRIOVOLOS J., MANDAKALI T. — Contribution à l'étude du phénomène facteur X à propos de cas personnels. *Thromb. Diat. Haem.*, 1960, **5**, 121-135.
- TUMAY S. B., BILGER M., BERKARDA B., DERMAN. — Congenital Stuart factor deficiency. *New Istanbul Contrib. Clin. Sci.*, 1963, **6**, 50-57.
- VRIES (DE) A., ALEXANDER B., GOLDSTEIN R. — A factor in serum which accelerate the conversion of prothrombin to thrombin. I. Its determination and some physiological and biochemical properties. *Blood*, 1949, **4**, 247.

- VRIES (DE), KETTENBORG H. K., VAN DER POL. — Haemorrhagic diathesis due to a deficiency of facteur VII (hypoproconvertinemia). *Acta Haemat.*, 1955, **14**, **1**, 43-56.
- WALKER W. — Intervention au Symposium de Montreux. *Thromb. Diat. Haem.*, 1960, *suppl. ad. vol. IV*, pp 88-89.
- WENCKERT A., NILSON I. M. — Thromboplastin and Russel viper venom. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1955, **7**, 15.
- WILSON S. J. — Differency during dicoumarol therapy in the Quick and Russel viper venom methods for prothrombin determination. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1947, **66**, 126.
- WITS. — *J. Pathology and Bacteriology*, 1942, **54**, 516.
- WURZEL H. A., ROTH K., ZUBROW S. — Mild familial hypoconvertinemia. *J. Lab. Clin. Med.*, 1954, **44**, 403.

TABLE DES FIGURES

- Figure 1* : Formation de la thromboplastine intrinsèque (BERGSAGEL et HOUGIE).
- Figure 2* : Formation de la thromboplastine intrinsèque (BIGGS (1962) et MACFARLANE (1964).
- Figure 3* : Formation de la thromboplastine intrinsèque (FAVRE-GILLY, THOUVEREZ, BELLEVILLE).
Formation de la thromboplastine extrinsèque (BIGGS).
- Figure 4* : Formation de la thromboplastine extrinsèque dans le cadre du temps de Quick et du temps de Stypven.
- Figure 5* : Repérage de l'activité du facteur Stuart au cours de la gel-filtration d'un plasma humain normal sur Séphadex G 200.
- Figure 6* : Courbes de dilution chez seize témoins pour le dosage du facteur Stuart (méthode de HOUGIE 1962).
- Figure 7* : Courbes de dilution chez seize témoins pour le dosage du facteur Stuart (méthode de BACHMANN).
- Figure 8* : Test de génération de la thromboplastine de M^m Thi...
- Figure 9* : Epreuve de correction par le C.S.B. 1962 (M^{me} Thi...).
- Figure 10* : Epreuve de correction par le C.S.B. 1963 (M^{me} Thi...).
- Figure 11* : Arbre généalogique de la famille Sch...
- Figure 12* : Histogramme de 50 taux de facteur Stuart abaissés.
- Figure 13* : Arbre généalogique de deux familles atteintes de diathèse Stuart.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
CHAPITRE PREMIER. — <i>Propriétés du facteur Stuart</i>	15
1. Propriétés physico-chimiques	15
2. Rôle du facteur Stuart dans la coagulation.....	20
CHAPITRE II. — <i>Les dosages du facteur Stuart</i>	29
1. Les techniques de dosage	29
2. Etude critique de ces techniques	35
3. Etude critique personnelle des techniques de BACHMANN et de HOUGIE (1962)	37
4. Les taux de facteur Stuart	46
CHAPITRE III. — <i>Observations de déficit congénital en facteur Stuart</i>	49
1. Déficits certains (observations 1 à 30)	50
2. Déficits probables avec test de génération de la thrombo- plastine (observations 32 à 47)	88
3. Déficits probables sans test de génération de la thrombo- plastine (observations 48 à 51)	108
4. Observation personnelle (observation 31)	113
CHAPITRE IV. — <i>La diathèse Stuart. Etude analytique</i>	133
1. Etude clinique	133
2. Etude biologique	141
3. Etude génétique	151
4. Diagnostic - Pronostic - Traitement.....	159
CONCLUSIONS	167
BIBLIOGRAPHIE	169
TABLE DES FIGURES.....	178

IMPRIMERIE BASCOU FRÈRES
42, rue Sala — LYON
Dépôt légal : 4^e trimestre 1964

11 334

Made in France.

Imprimé en France.

